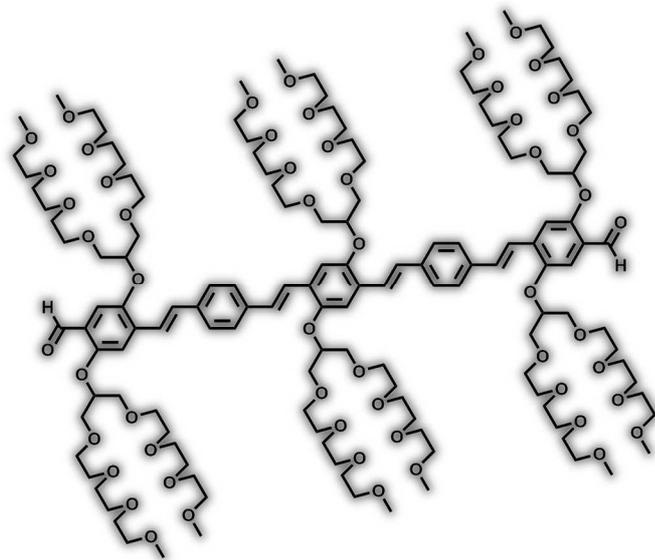


# Einsatz von Distyrylbenzol-Derivaten in Sensorfeldern zur Unterscheidung von Aminen und Proteinen



Dissertation

---

Jan Kumpf



# **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät  
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von  
Diplom-Chemiker Jan Kumpf  
aus Abtsteinach

Mai 2015

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2015



**Einsatz von Distyrylbenzol-Derivaten in Sensorfeldern  
zur Unterscheidung von Aminen und Proteinen**

Gutachter: Prof. Dr. Uwe H. F. Bunz

Prof. Dr. A. Stephen K. Hashmi



*für meine Familie*



**Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:**

Water-Soluble Cruciforms and Distyrylbenzenes: Synthesis, Characterization, and pH-Dependent Amine-Sensing Properties.

J. Freudenberg,<sup>#</sup> J. Kumpf,<sup>#</sup> V. Schäfer, E. Sauter, S. J. Wörner, K. Brödner, A. Dreuw, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4949-4959.

Amine Sensing with Distyrylbenzenes and their Hexamethylene-Linked Polymers: Spraying Them On.

J. Kumpf, J. Freudenberg, S. T. Schwaebel, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2014**, *47*, 2569-2573.

Detection of Amines with Extended Distyrylbenzenes by Strip Assays.

J. Kumpf, J. Freudenberg, K. Fletcher, A. Dreuw, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6634-6645.

Distyrylbenzene-Aldehydes: Identification of Proteins in Water.

J. Kumpf, J. Freudenberg, U. H. F. Bunz, *Analyst* **2015**, *140*, 3136-3142.

Amine Detection with Distyrylbenzenedialdehyde-Based Knoevenagel Adducts.

J. Kumpf, S. T. Schwaebel, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2015**, ASAP, DOI: 10.1021/acs.joc.5b00577.

**Weitere Publikationen in Fachzeitschriften, an denen während der Dissertation mitgearbeitet wurde:**

Aldehyde-Appended Distyrylbenzenes: Amine Recognition in Water.

J. Kumpf, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8921-8924.

---

<sup>#</sup> Beide Autoren haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kenntnisstand .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Distyrylbenzole (DSBs).....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Synthese funktionalisierter Distyrylbenzole .....	3
2.1.2	Anwendung von Distyrylbenzolen in der Sensorik .....	5
2.1.3	Wasserlösliche Distyrylbenzol-Derivate .....	6
<b>2.2</b>	<b>Sensorfelder und molekulare Erkennung .....</b>	<b>9</b>
2.2.1	Erkennung von Aminen.....	12
<b>2.3</b>	<b>Einzelmolekülsensoren .....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Amin-Sensorik mit Distyrylbenzol-Derivaten .....</b>	<b>15</b>
<b>2.5</b>	<b>Detektion von Proteinen.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>Zielsetzung .....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1</b>	<b>Wasserlösliche Mono- und Dialdehyde .....</b>	<b>23</b>
4.1.1	Optimierte Synthese des wasserlöslichen Dialdehyds <b>21</b> .....	23
4.1.2	Wasserlösliche Monoaldehyd-Distyrylbenzole.....	23
4.1.3	Photophysikalische Eigenschaften.....	25
4.1.4	Erkennung von Aminen.....	28
<b>4.2</b>	<b><i>Ortho-, meta- und para</i>-substituierte Dialdehyd-DSBs.....</b>	<b>33</b>
4.2.1	Synthese .....	33
4.2.2	Photophysikalische Eigenschaften.....	34
4.2.3	Amin-Sensorik .....	35
<b>4.3</b>	<b>Trifluormethylsubstituierte DSB-Derivate .....</b>	<b>43</b>
4.3.1	Organolösliche Derivate zur Abschätzung der Reaktivität .....	43

4.3.2	Einführung von CF <sub>3</sub> -Gruppen in Nachbarschaft zur Aldehydfunktion .....	44
4.3.3	Photophysikalische Eigenschaften .....	45
4.3.4	Erkennung von Aminen .....	45
<b>4.4</b>	<b>Unterscheidung von Proteinen .....</b>	<b>49</b>
4.4.1	Unterscheidung von Albuminen.....	52
4.4.2	Unterscheidung von Protein-Shakes .....	54
<b>4.5</b>	<b>Pentamere Phenylenvinylene .....</b>	<b>57</b>
4.5.1	Synthese .....	57
4.5.2	Photophysikalische Eigenschaften .....	61
4.5.3	Amin-Sensorik.....	64
<b>4.6</b>	<b>Salicylaldehyd-DSBs und nicht-konjugierte Polymere .....</b>	<b>71</b>
4.6.1	Synthese der Salicylaldehyd-DSBs.....	71
4.6.2	Optische Eigenschaften .....	72
4.6.3	Detektion von Aminen.....	74
4.6.4	Synthese der Polymere.....	75
4.6.5	Optische Eigenschaften der Polymere .....	76
4.6.6	Erkennung von Aminen .....	77
<b>4.7</b>	<b>Knoevenageladdukte.....</b>	<b>81</b>
4.7.1	Synthese .....	81
4.7.2	Photophysikalische Eigenschaften .....	82
4.7.3	Amin-Sensorik.....	84
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>91</b>
<b>5.1</b>	<b>Wasserlösliche Mono- und Dialdehyde .....</b>	<b>92</b>
<b>5.2</b>	<b><i>Ortho-, meta-</i> und <i>para</i>-substituierte DSB-Dialdehyde .....</b>	<b>94</b>
<b>5.3</b>	<b>Trifluormethylsubstituierte DSB-Derivate .....</b>	<b>95</b>
<b>5.4</b>	<b>Unterscheidung von Proteinen .....</b>	<b>96</b>

<b>5.5</b>	<b>Pentamere Phenylenvinylene .....</b>	<b>97</b>
<b>5.6</b>	<b>Salicylaldehyd-DSBs und nicht-konjugierte Polymere .....</b>	<b>98</b>
<b>5.7</b>	<b>Knoevenageladdukte.....</b>	<b>100</b>
<b>5.8</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>101</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil/Experimental Section .....</b>	<b>105</b>
<b>6.1</b>	<b>General Remarks .....</b>	<b>105</b>
<b>6.2</b>	<b>General Procedures .....</b>	<b>107</b>
<b>6.3</b>	<b>Synthesis .....</b>	<b>109</b>
<b>6.4</b>	<b>Amine-Sensing Studies .....</b>	<b>151</b>
6.4.1	Detection of Amines in Solution .....	151
6.4.2	Detection of Amines on TLC-plates.....	151
<b>6.5</b>	<b>Protein-Sensing Studies .....</b>	<b>152</b>
6.5.1	Detection of Proteins in Buffered Solution.....	152
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>153</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>159</b>
<b>8.1</b>	<b>Photophysikalische Messdaten .....</b>	<b>159</b>
8.1.1	Reaktionsgeschwindigkeiten und Detektionslimits.....	159
<b>8.2</b>	<b>Auswertung zur Linearen Diskriminanzanalyse.....</b>	<b>162</b>
<b>8.3</b>	<b>Messdaten analytische GPC .....</b>	<b>164</b>
<b>8.4</b>	<b>NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen .....</b>	<b>165</b>
<b>8.5</b>	<b>Daten quantenchemischer Rechnungen .....</b>	<b>193</b>



## Abkürzungsverzeichnis

a.u.	willkürliche Einheiten ( <i>arbitrary units</i> )
abs	Absorption
Alox	Aluminiumoxid
br	breites Singulett
BSA	Rinderserumalbumin ( <i>bovine serum albumin</i> )
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration ( <i>concentration</i> )
ca.	circa
calcd.	berechnet ( <i>calculated</i> )
cm	Zentimeter
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett vom Dublett
d. h.	das heißt
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSB	Distyrylbenzol
dt	Dublett vom Triplett
em	Emission
eq	Äquivalent(e) ( <i>equivalents</i> )
EA	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation ( <i>electron ionization</i> )
ESI	Elektrospray Ionisation ( <i>electrospray ionization</i> )
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und Mitarbeiter ( <i>et alii</i> )
FAB	Beschuss mit energiereichen Atomen ( <i>fast atom bombardment</i> )
FRET	Försterresonanzenergietransfer
g	Gramm
GO	Graphenoxid
GP	allgemeine Vorschrift ( <i>general procedure</i> )

## Abkürzungsverzeichnis

---

h	Stunde ( <i>hour</i> )
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital ( <i>highest occupied molecular orbital</i> )
HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum ( <i>high resolution mass spectrometry</i> )
HSA	Humanserumalbumin ( <i>human serum albumin</i> )
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KF	kreuzförmige Fluorophore vom 1,4-Distyryl-2,5-diaryl-ethinylbenzol-Typ
KO <sup>t</sup> Bu	Kalium- <i>tert</i> -Butanolat
L	Liter
LDA	Lineare Diskriminanzanalyse ( <i>linear discriminant analysis</i> )
LUMO	niedrigstes nicht-besetztes Molekülorbital ( <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> )
m	Multipllett
M	molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten ( <i>minutes</i> )
mL	Milliliter
mmol	Millimol
Mp	Schmelzpunkt ( <i>melting point</i> )
MS	Massenspektrometrie
ms	Millisekunden
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
neat	rein, ohne Zusatz von Lösungsmitteln
nGO	nanoskopisches Graphenoxid
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
PPE	Poly( <i>para</i> -phenylenethinylen)

## Abkürzungsverzeichnis

---

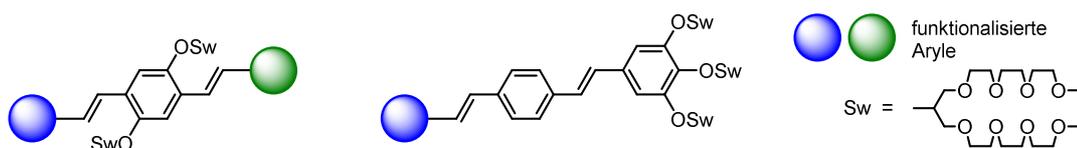
ppm	<i>parts per million</i>
PPV	Poly( <i>para</i> -phenylenvinylen)
PSA	Schweineserumalbumin ( <i>porcine serum albumin</i> )
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
quin	Quintett
$R_f$	Retentionsfaktor
RGB	rot-grün-blau
RT/rt	Raumtemperatur ( <i>room temperature</i> )
s	Singulett
sek	Sekunde
<i>sh</i>	Schulter ( <i>shoulder</i> )
Sw	Swallowtail
SwOTs	Swallowtail-Tosylat
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
td	Triplett vom Dublett
TDDFT	zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie ( <i>time dependent density functional theory</i> )
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure ( <i>trifluoroacetic acid</i> )
THF	Tetrahydrofuran
TCL	Thermochemilumineszenz
TLC	Dünnschichtchromatographie ( <i>thin layer chromatography</i> )
UV	ultraviolett
vgl.	vergleiche
VIS	sichtbar ( <i>visible</i> )
vol	Volumen
z. B.	zum Beispiel
$\lambda$	Wellenlänge
$\tau_f$	Fluoreszenzlebensdauer
$\phi_f$	Fluoreszenzquantenausbeute
$\delta$	chemischer Verschiebungswert in der NMR-Spektroskopie



## Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neuartige Distyrylbenzol-Derivate (DSB-Derivate) für den Aufbau nicht-spezifischer Sensorfelder zur Detektion von Aminen und Proteinen synthetisiert und charakterisiert. Die Generierung analytenspezifischer Fluoreszenzantworten basiert auf der Adduktbildung der aldehydfunktionalisierten DSBs mit Aminen und funktionellen Seitenketten von Proteinen, die eine hypsochrome Verschiebung der Emission und eine deutliche Erhöhung der Fluoreszenzintensität hervorruft.

Zur Synthese wurden Heck- und Horner-Routen verwendet, welche die modulare Encodierung unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften und die Einführung löslichkeitssteigernder Oligoethylenglykol-Seitenketten (Swallowtails, Sw) in Aldehyd-DSBs erlauben. Somit wurde die Optimierung der Sensitivität der Sensoren und deren Anwendung in wässrigem Medium ermöglicht. Die Optimierung hinsichtlich der Sensitivität erfolgte durch Einführung und unterschiedliche Positionierung elektronenziehender Substituenten, Erweiterung des Fluorophors, sowie Postfunktionalisierung der Aldehyde *via* Knoevenagel-Kondensation.



Bei der Konstruktion von Sensorfeldern zur Unterscheidung der Analyten in wässrigem Medium wurde die Abhängigkeit der Fluoreszenzantworten vom pH-Wert als zusätzlicher diskriminierender Faktor integriert. Um eine lösungsmittelfreie Detektion von Amindämpfen zu ermöglichen, wurde ein einfaches und effizientes Verfahren zur Immobilisierung der Fluorophore auf festen Trägermaterialien entwickelt. Die Leistungsfähigkeit von Sensorfeldern auf Aluminiumoxid (Alox), Silicagel und Umkehrphasen-Silicagel wurde verglichen, wobei Silicagel als tauglichste Festphase identifiziert wurde.

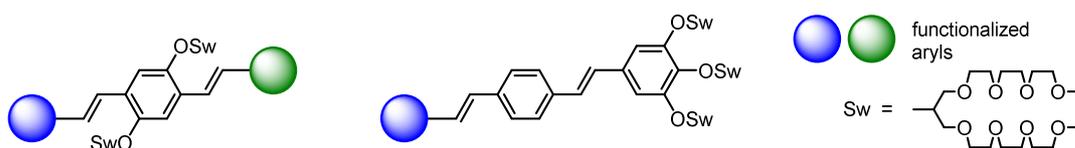
Die Auswertung der erhaltenen Fluoreszenzantworten erfolgte mittels Digitalphotographie und Fluoreszenzspektroskopie. Falls eine Unterscheidung der Analyten aufgrund des visuellen Eindrucks nicht zweifellos möglich war, wurden die photographischen oder spektroskopischen Daten unter Verwendung statistischer Hilfsmittel analysiert und konnten dadurch objektiver differenziert werden.

Mit diesen Konzepten konnten leistungsfähige nicht-spezifische Sensorfelder aufgebaut werden, die eine einwandfreie Unterscheidung von Aminen und Proteinen sowohl in Lösung als auch in der Dampfphase ermöglichen. Sie stellen eine praktikable und kostengünstige Alternative zu etablierten Detektionsverfahren dar.

## Short Summary

In this work novel distyrylbenzene (DSB) derivatives for the construction of non-specific sensor arrays have been synthesized and characterized. The generation of analyte-specific fluorescence responses is based on the adduct formation of aldehyde-functionalized DSBs with amines and reactive side chains of proteins, that induces a hypsochromic shift in emission and a significant fluorescence turn-on.

For synthesis Heck and Horner routes have been employed, allowing the modular implementation of different electronical properties and solubilizing oligoethylene glycol side chains (swallowtails, Sw) into DSB-aldehydes. Therefore, optimization of the sensivity of the sensors and their application in aqueous media were enabled. The optimization of the sensivity has been achieved through the addition and varying placement of acceptor substituents, expansion of the fluorophore as well as post-functionalization of the aldehydes *via* Knoevenagel condensation.



In the course of array construction for discrimination of analytes in aqueous media the effect of pH changes on the fluorescence responses was incorporated as an additional discriminating factor. Furthermore, to facilitate the solvent-free detection of amine vapors a simple and efficient approach for immobilization of the fluorophores on solid supports has been developed. The performance of sensor arrays on aluminium oxide (alox), silica gel and reversed-phase silica gel supports was compared and silica gel was identified as the best support.

The evaluation of the received fluorescence responses was achieved by digital photography and fluorescence spectroscopy. If the fluorescence responses were not definitely distinguishable by the naked eye, the photographical or spectral data were analyzed by means of a statistical tool to obtain a more objective differentiation.

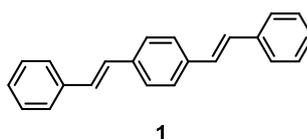
Applying these concepts powerful non-specific sensor arrays capable of a immaculate differentiation of amines and proteins in solution as well as in the vapor phase have been constructed. They are considered to be an easy to handle and cost-effective alternative to well established methods.

# 1 Einleitung

Organische Fluorophore, die über eine Rezeptoreinheit in Gestalt einer funktionellen Gruppe verfügen, haben sich als Fluoreszenzsensoren bewährt.<sup>[1]</sup> Wenn die Wechselwirkung von Analyten mit der Rezeptoreinheit eine Änderung der elektronischen Eigenschaften hervorruft, kann dies zu der Erzeugung eines optischen Signals, z. B. durch Änderung der Absorptions-/Emissionswellenlänge und der Fluoreszenzquantenausbeute, führen und somit eine qualitative und/oder quantitative Detektion ermöglichen. Neben der Anwesenheit von Analyten können auch Veränderungen in der Umgebung der Fluorophore (Lösungsmittel, pH-Wert) eine Modulation deren optischer Eigenschaften induzieren. Fluoreszenzsensoren werden großflächig in Medizin, Biologie, Umweltwissenschaften, sowie bei der Qualitätskontrolle von Lebensmitteln zur Erkennung verschiedenster Analyte eingesetzt.<sup>[2]</sup> Für die Anwendung fluoreszenter Materialien in der Biochemie und Zellbiologie erhielt Tsien im Jahre 2008 den Nobelpreis.<sup>[3]</sup>

Die Synthese hochspezifischer Chemosensoren,<sup>[4]</sup> deren zu den Analyten komplementäre Funktionalisierung dem Schlüssel-Schloss-Prinzip natürlicher Analyt-Rezeptor-Paare nachempfunden ist, erfordert einen immensen Aufwand, um die Spezifität und Effizienz der Vorbilder zu erreichen. Sensorfelder und chemische Zungen/Nasen sind das Gegenkonzept dazu.<sup>[5-8]</sup> Bei chemischen Zungen/Nasen werden keine hochspezifischen Indikatoren für Analyten gesucht, sondern eine ganze Bibliothek von Molekülen eingesetzt, deren reaktive Gesamtantwort die Erkennung komplexer Analyten und Analytengemische zulässt. Ein Beispiel sind verschiedene Limonaden, die nach statistischer Auswertung durch eine Matrix aus 25 solvatochromen Farbstoffen colorimetrisch unterschieden werden konnten.<sup>[9]</sup>

Der Einsatz maßgeschneiderter Einzelmolekülsensoren mit selektiv bindenden funktionellen Gruppen sollte zu einer Optimierung dieses Konzepts, d. h. einer erhöhten Empfindlichkeit und Selektivität der Sensorfelder führen. Eine in dieser Hinsicht vielversprechende Verbindungsklasse sind die Distyrylbenzole (DSBs) (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Strukturformel von Distyrylbenzol (1).

Ihre hohe Photostabilität und die einfache modulare Encodierbarkeit von Eigenschaften ermöglicht die effiziente Synthese ganzer Sensordatenbanken und machen die DSBs zu attraktiven Komponenten für die Konstruktion von Sensorfeldern. Der einfache Aufbau ermöglicht nicht nur die Variation der Rezeptoreinheiten, sondern auch die Einführung solubilisierender Substituenten und damit den Einsatz der Sensormoleküle in wässrigem Medium.<sup>[10]</sup>

## 2 Kenntnisstand

### 2.1 Distyrylbenzole (DSBs)

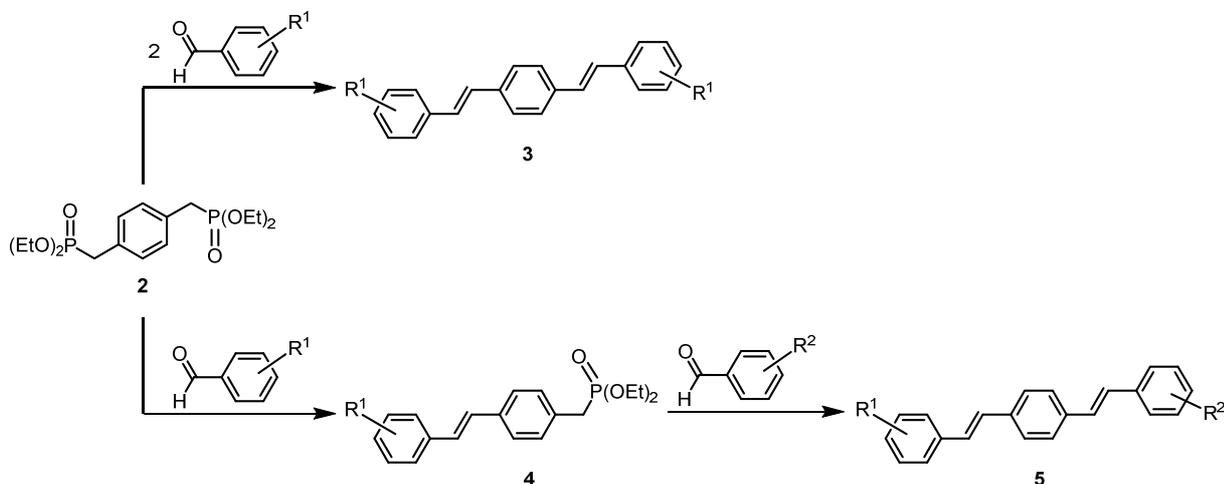
Distyrylbenzole (DSBs) sind trimere Derivate des Poly(*para*-phenylenvinylens) (PPV) und verfügen über ein ausgedehntes konjugiertes  $\pi$ -Elektronensystem, das aus drei vinylverknüpften Aryl-einheiten besteht (Abbildung 1). Im Jahre 1917 wurde Distyrylbenzol (**1**) erstmals von Kauffmann durch eine Grignard-Reaktion von Benzylmagnesiumchlorid und Terephthalaldehyd, gefolgt von einer säurekatalysierten Dehydratisierung dargestellt.<sup>[11]</sup>

Da ihre optischen Eigenschaften eher denen von PPVs ähneln als denen der strukturell verwandten Stilbene, werden DSBs häufig als Modellverbindungen zur Untersuchung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen der konjugierten Polymere verwendet.<sup>[12]</sup> Neben anderen Deaktivierungsmechanismen der angeregten Zustände ist die Fluoreszenzquantenausbeute von DSB gegenüber der von (*E*)-Stilben um das Zehnfache erhöht.<sup>[13]</sup> Die außerordentliche Photostabilität und die einfache Funktionalisierung eröffnen den DSBs eine Vielzahl von Anwendungen. Bereits in den 70er Jahren wurden DSBs als effiziente Laserfarbstoffe eingesetzt.<sup>[14]</sup> Des Weiteren werden sie als optische Aufheller verwendet und erlangten Bedeutung als Farbstoffe in organischen Leuchtdioden (OLEDs).<sup>[15]</sup> DSB-Derivate mit Aza-Kronenether-Substituenten von Perry *et al.* erwiesen sich als kompetente Zweiphotonenabsorber.<sup>[16]</sup>

#### 2.1.1 Synthese funktionalisierter Distyrylbenzole

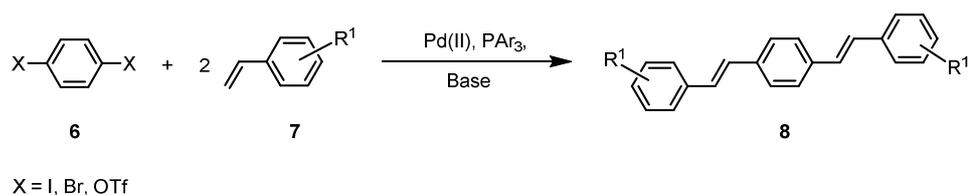
Eine in der Arbeitsgruppe Bunz häufig verwendete Syntheseroute, welche eine Horner-Reaktion als Schlüsselschritt beinhaltet, erlaubt die modulare Synthese symmetrischer und asymmetrischer DSB-Derivate in guten Ausbeuten (Schema 1). Das Bisphosphonat **2** kann ausgehend von *para*-Xylol über zwei Syntheseschritte dargestellt werden.<sup>[17]</sup> Auf eine Wohl-Ziegler-Bromierung<sup>[18]</sup> im ersten Schritt folgt eine Michaelis-Arbuzow-Reaktion.<sup>[19]</sup> Symmetrische DSB-Derivate können durch die Umsetzung des Bisphosphonats **2** mit zwei Äquivalenten eines Benzaldehyd-Derivats in einer doppelten Horner-Reaktion mit guten Ausbeuten (50 - 80 %) erhalten werden. Zur Synthese asymmetrischer DSBs sind zwei aufeinander folgende Horner-Reaktionen nötig. Bei der ersten Horner-Reaktion<sup>[20]</sup> wird nur eine der beiden Phosphonatgruppen mit einem Äquivalent eines Benzaldehyd-Derivats gekuppelt. Dabei kann das Monokupplungsprodukt erwartungsgemäß nur

in geringen Ausbeuten (20 - 40 %) isoliert werden. Die besten Ergebnisse werden durch vorzeitigen Abbruch der Reaktion erzielt. Durch eine zweite Horner-Reaktion kann im Anschluss ein weiteres Benzaldehyd-Derivat mit deutlich besseren Ausbeuten (50 - 80 %) eingeführt werden.<sup>[21]</sup>



**Schema 1:** Horner-Route zur Synthese symmetrischer und asymmetrischer DSB-Derivate.

Auch die Heck-Reaktion<sup>[22]</sup> hat sich aufgrund ihrer Toleranz gegenüber vieler funktioneller Gruppen zu einer hervorragenden Alternative für die modulare Synthese von DSBs entwickelt. Bei der Heck-Reaktion handelt es sich um eine palladiumkatalysierte, C-C-verknüpfende Reaktion von Olefinen mit Arylhalogeniden oder -triflaten. Die Kupplung verläuft mit ausgeprägter (*E*)-Selektivität. Als Edukte für den Aufbau von DSBs werden leicht zugängliche dihalogenierte Aromaten und Styrolerivate verwendet (Schema 2).



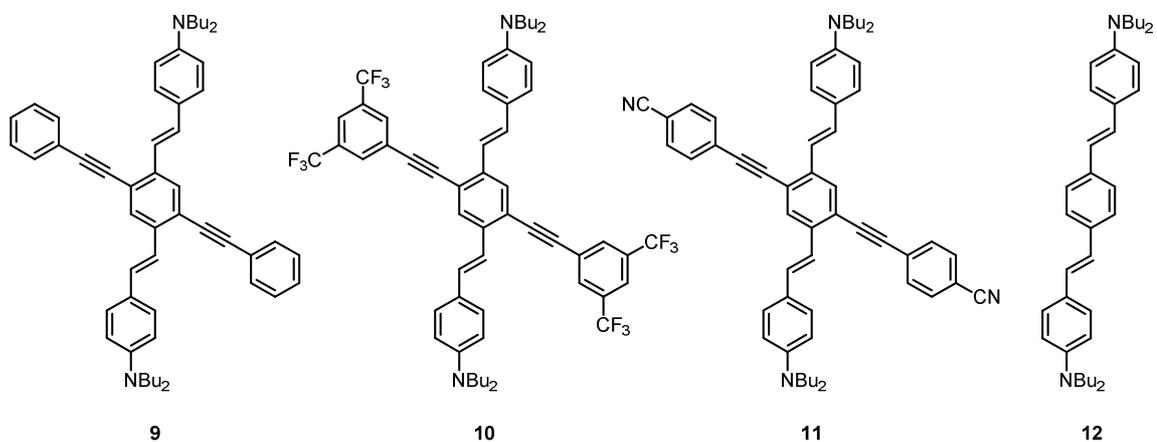
**Schema 2:** Heck-Route zur Synthese symmetrischer DSB-Derivate.

Aufgrund der guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln wird häufig Palladium(II)acetat als Präkatalysator eingesetzt, welches *in situ* zu einer Palladium(0)-Spezies reduziert wird.<sup>[23]</sup> Die oxidative Addition eines Arylhalogenids oder -triflats gilt als geschwindigkeitsbestimmender Schritt des ausgiebig erforschten Mechanismus. Bei Aryliodiden erfolgt diese deutlich schneller als bei Arylbromiden. Letztere erfordern den Zusatz von Phosphinliganden, wie Triphenylphosphin oder Tris(*ortho*-tolyl)phosphin zur Stabilisierung der katalytisch aktiven Palladiumspezies.<sup>[24]</sup>

## 2.1.2 Anwendung von Distyrylbenzolen in der Sensorik

Auf dem Anwendungsgebiet der Sensorik konnten DSBs lange Zeit nicht Fuß fassen, obwohl einer der ersten Calciumsensoren eine stilbenoide Struktur aufweist.<sup>[25]</sup> Eine als Metallsensor konzipierte, aminofunktionalisierte Verbindung der Arbeitsgruppe um Tsien konnte aufgrund von Dekomplexierung im angeregten Zustand und daher unveränderter Fluoreszenz nicht zur Detektion von Metallionen eingesetzt werden.<sup>[26]</sup> Ein ähnliches Schicksal ereilte die von Perry untersuchten mit Aza-Kronenether-Substituenten ausgestatteten DSBs. Die Komplexierung von Magnesiumionen führte lediglich zu einer minimalen Fluoreszenzlöschung aufgrund der Veränderung der Kronenkonformation.<sup>[16]</sup>

Die von Bunz entwickelten 1,4-Distyryl-2,5-diarylethynylbenzole (KFs),<sup>[27]</sup> deren Struktur auf dem Grundgerüst von DSBs aufgebaut ist, sind dagegen als Chemosensoren geeignet. Die Verbindungen **9-11** zeigen in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA) und Metallionen spektakuläre Verschiebungen in Absorption und Emission.<sup>[28]</sup> Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu DSBs gab diese Beobachtung Anlass zur Synthese und Untersuchung des einfacheren Bis(alkylaminostyryl)benzols **12**.<sup>[29]</sup> In Abbildung 2 sind die metallochromen Verbindungen **9-12** dargestellt.



**Abbildung 2:** Aminosubstituierte Distyrylbenzol-Derivate **9-12** zur Detektion von Metallionen.<sup>[28],[29]</sup>

Die sensorischen Fähigkeiten von Verbindung **12** wurden anhand ihres Verhaltens bei der Protonierung durch TFA untersucht. TFA kann als Modellanalyt zur Vorhersage des Verhaltens alkylaminosubstituierter Chromophore gegenüber Metallionen eingesetzt werden, da die Interaktion zwischen Analyt und Sensor in beiden Fällen einer Lewis-Säure-Base-Wechselwirkung entspricht.<sup>[29]</sup> Deutliche Verschiebungen in Absorption und Emission sprechen für eine ausgeprägte Acidochromie. Erwartungsgemäß konnte in nachfolgenden Versuchen ein

entsprechendes Verhalten in Gegenwart von Metallionen beobachtet werden. Dieser Versuch zeigt, dass die räumlich getrennten Grenzorbitale der KFs keine Voraussetzung für ausgeprägte Sensoreigenschaften sind. Demnach ist das Potential funktionalisierter DSBs für den Einsatz als Sensoren größer als lange Zeit angenommen. Besonders reizvoll ist der Einsatz von Metallsensoren in biologischen und medizinischen Anwendungen, wie beispielsweise zum Anfärben von Zellen<sup>[30]</sup> oder zur Feststellung von Metallvergiftungen.<sup>[31]</sup> In dieser Hinsicht ist der Transfer des Sensorsystems ins wässrige Medium unerlässlich.

### 2.1.3 Wasserlösliche Distyrylbenzol-Derivate

Das Potential von DSBs zur Detektion von Analyten in organischen Lösungsmitteln ist hinreichend bekannt.<sup>[28],[29]</sup> Um den Einsatz in biologischen Systemen und zur Untersuchung von Wirkstoffen zu ermöglichen, ist die Einführung hydrophiliesteigernder Substituenten notwendig. Dazu können zwei Ansätze aus der Chemie der Poly(*para*-phenylenethinylene) (PPEs) verfolgt werden: Zum einen die Einführung ionischer Seitenketten<sup>[32]</sup> und zum anderen die Substitution mit verzweigten Oligoethylenglykol-Einheiten (Swallowtails, Sw).<sup>[33],[34]</sup> Eine wichtige Vorgabe ist hierbei jedoch, dass die Derivatisierungen die Funktionalität der Sensoren nicht beeinträchtigen.

Abbildung 3 zeigt die von Bunz *et al.* synthetisierten wasserlöslichen KFs und DSBs **13-15**, welche mit ihren organolöslichen Vorgängern **9** und **12** hinsichtlich ihrer metallochromen Eigenschaften verglichen wurden.<sup>[35]</sup>

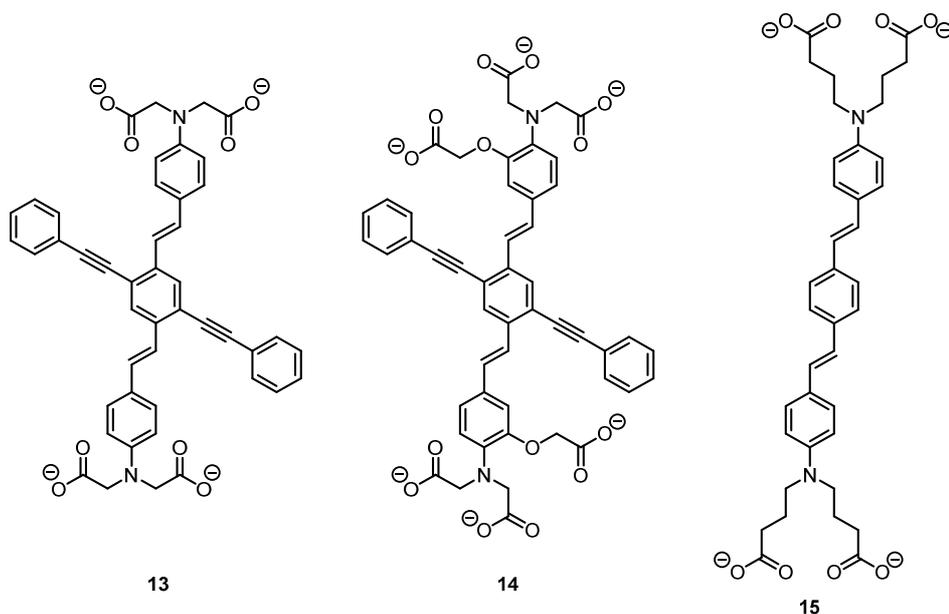
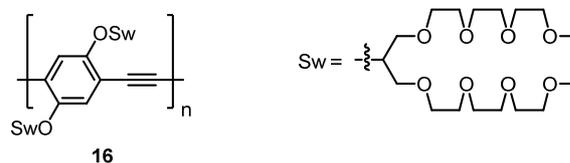


Abbildung 3: Wasserlösliche ionische KFs und DSBs **13-15**.<sup>[35]</sup>

Die Einführung der Carboxylatgruppen führte zwar zu der erhofften Wasserlöslichkeit, wirkte sich jedoch negativ auf die sensorischen Fähigkeiten der Verbindungen aus. Obwohl die wasserlöslichen KFs **13** und **14** über das gleiche Fluorophor verfügen wie ihre organolöslichen Pendants, zeigten sie nicht die erwarteten acido- und metallochromen Eigenschaften. Aufgrund der elektronenziehenden Carboxylat-substituenten wird die Lewis-Basizität der Stickstoffatome und damit ihre Fähigkeit zur Komplexbildung von Metallionen herabgesetzt. Die Fluoreszenzantworten wurden demnach nicht durch Wechselwirkung der Metallionen mit den Anilin-Stickstoffen hervorgerufen, sondern lediglich durch das Aufbrechen von Excimeren. Ein weiterer Nachteil sind die geringen Fluoreszenzquantenausbeuten in wässrigem Medium (< 5 %), die auf strahlungslose Desaktivierung der angeregten Zustände ionischer Verbindungen zurückzuführen sind. Das wasserlösliche DSB-Derivat **15**, bei dem die Carboxylatgruppen weiter von Anilin-Stickstoffen entfernt sind, stellt eine konzeptionelle Weiterentwicklung der wasserlöslichen KFs **13** und **14** dar.<sup>[21]</sup> Die Basizität sollte demnach weniger vom elektronenziehenden Effekt der Carboxylat-funktionen beeinträchtigt sein. Das Verhalten der Verbindung bei der Titration mit HCl spiegelt jedoch nicht die Acidochromie der Anilin-Stickstoffe wider, sondern deutet auf die Protonierung der Carboxylate hin. Daher ist auch Verbindung **15** als Metallsensor ungeeignet.

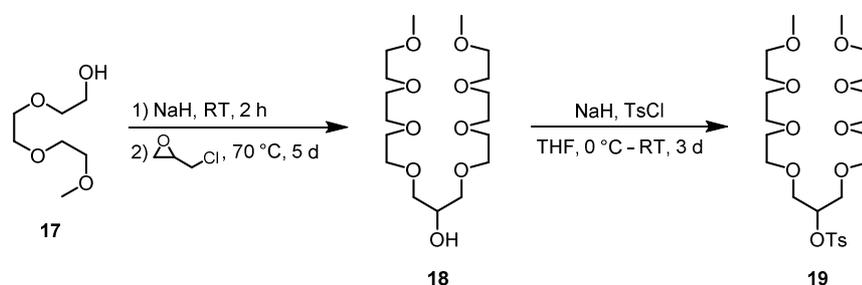
Ein vielversprechender Ansatz zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit konjugierter organischer Systeme ist das Einbringen verzweigter Oligoethylenglykol-Seitenketten (Swallowtails, Sw). Dieser wurde von der Arbeitsgruppe um Hecht bei der Synthese des wasserlöslichen PPEs **16** verfolgt, welches eine außerordentlich hohe Quantenausbeute in Wasser aufweist (Abbildung 4). Der Grund für die ungewöhnlich hohe Quantenausbeute in wässrigem Medium ist vermutlich die effiziente Unterdrückung von Aggregatbildung durch die sterisch anspruchsvollen, verzweigten Seitenketten.<sup>[34]</sup>



**Abbildung 4:** Wasserlösliches PPE **16** von Hecht *et al.* mit Swallowtail-Substituenten.<sup>[34]</sup>

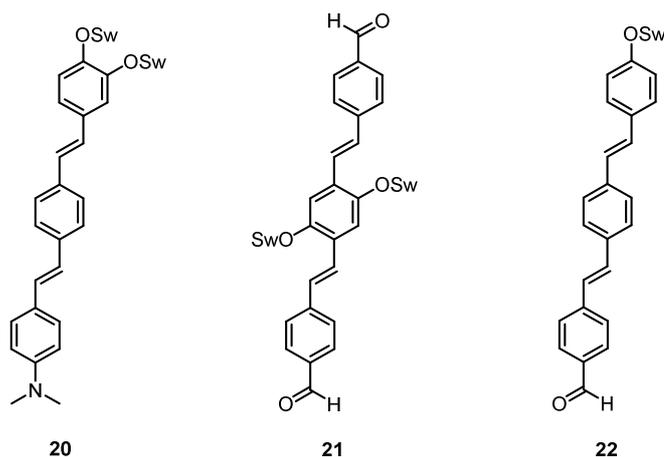
Die Synthese des Alkohols **18** und des davon abgeleiteten Tosylats **19** wurde erstmals von Wegner *et al.* beschrieben.<sup>[36]</sup> In der Arbeitsgruppe Bunz wird eine leicht modifizierte Variante von Wegners Protokoll zur Darstellung des Swallowtails-Tosylats verwendet.<sup>[37]</sup> Die zweistufige Synthese des Tosylats ist im Multigrammaßstab durchführbar. Im ersten Schritt wird ein Äquivalent Epichlorhydrin mit zwei Äquivalenten Triethylenglykolmonomethylether (**17**) unter

Verwendung von Natriumhydrid als Base umgesetzt. Durch eine verlängerte Reaktionszeit (5 Tage) kann der Alkohol **18** nach Vakuumdestillation mit einer guten Ausbeute (65 %) isoliert werden. Die darauf folgende Tosylierung gelingt durch Deprotonierung des Alkohols **18** mit NaH und Umsetzung mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (Schema 3).



**Schema 3:** Synthese des Swallowtail-Tosylats **19**.<sup>[37]</sup>

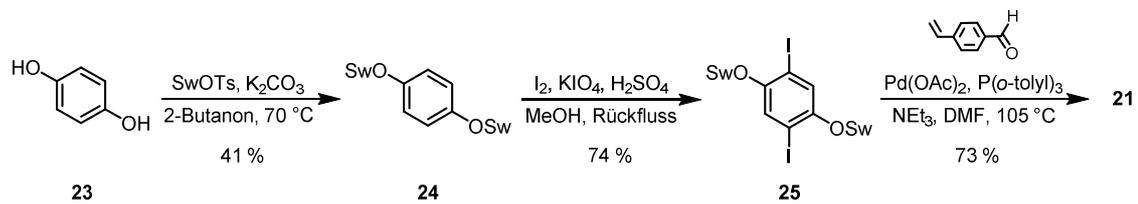
Das Tosylat **19** kann leicht *via* nucleophiler Substitution in phenolische Bausteine eingeführt werden. Die Einführung von Swallowtail-Substituenten in DSB-Derivate wurde erstmals bei der Synthese des wasserlöslichen Zink-Sensors **20** realisiert, dessen Quantenausbeute in Wasser deutlich höher ist als die der ionischen Derivate **13-15**.<sup>[21]</sup> Im Rahmen einer Diplomarbeit wurden die aldehydsubstituierten DSBs **21** und **22** synthetisiert, um die Detektion von Aminen in wässrigem Medium zu ermöglichen. Dabei wurde festgestellt, dass selbst bei vergleichsweise kleinen hydrophoben Molekülen wie den DSBs, mindestens zwei Swallowtail-Substituenten eingeführt werden müssen, um eine ausreichende Wasserlöslichkeit zu erreichen. Abbildung 5 zeigt die wasserlöslichen DSB-Derivate **20-22**.<sup>[38]</sup>



**Abbildung 5:** Wasserlösliche, oligoethylenglykolsubstituierte DSB-Derivate.<sup>[21],[38]</sup>

Der symmetrische Dialdehyd **21** wurde über eine dreistufige Syntheseroute mit einer doppelten Heck-Reaktion im Schlüsselschritt mit einer Gesamtausbeute von 22 % dargestellt (Schema 4). Das

für die Heck-Kupplung erforderliche swallowtailsubstituierte Diiodid **25** wurde ausgehend von Hydrochinon (**23**) mittels einer Substitutionsreaktion und anschließender Iodierung synthetisiert.



**Schema 4:** Synthese des Dialdehyds **21** ausgehend von Hydrochinon (**23**).<sup>[38]</sup>

Besonders bei der Einführung der verzweigten Oligoethylenglykol-Substituenten durch nucleophile Substitution besteht noch Optimierungsbedarf, um die Effizienz der Synthese dieses attraktiven Sensors zu steigern und eine breite Anwendung als Aminsensoren zu ermöglichen.

## 2.2 Sensorfelder und molekulare Erkennung

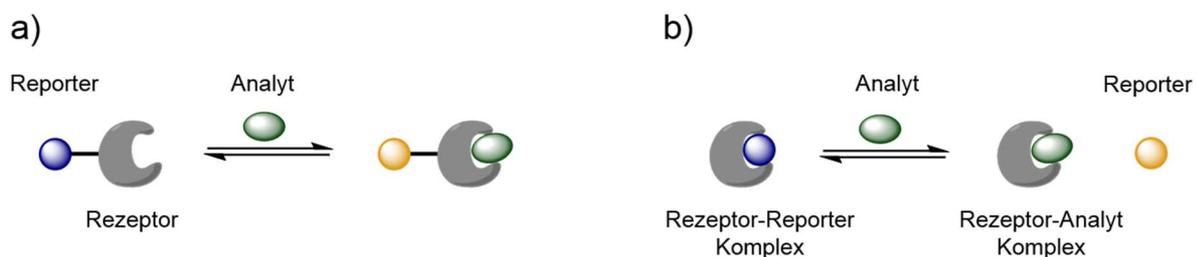
Hochspezifische Chemosensoren, deren Funktionalisierung den Bindungstaschen von Antikörpern nachempfunden ist, wurden erfolgreich in der medizinischen Diagnostik zur Detektion verschiedenster Analyten angewendet. Da die Wechselwirkung zwischen Antikörper und Antigen auf vielerlei Arten chemischer Bindung, wie beispielsweise hydrophoben Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen beruht, ist ein hoher synthetischer Aufwand nötig, um die Spezifität und Effizienz der natürlichen Vorbilder zu erreichen.<sup>[39]</sup>

Sensorfelder oder elektronische Nasen/Zungen sind der Gegenentwurf zu hochspezifischen Chemosensoren. Wie ihre Bezeichnung verrät, sind diese Systeme durch die Funktionsweise des olfaktorischen Nervensystems inspiriert.<sup>[40]</sup> Die Differenzierung von Analyten erfolgt hierbei nicht durch deren spezifische Wechselwirkung mit einem einzigen Rezeptor, sondern anhand der Gesamtantwort des Sensorsystems, die einem chemischen Fingerabdruck gleicht.<sup>[8]</sup> Sogar komplexe Gemische wie Limonaden,<sup>[9]</sup> Rotweinsorten<sup>[41]</sup> und Scotch-Whiskeys verschiedenen Alters<sup>[42]</sup> können colorimetrisch identifiziert werden. Als problematisch erweist sich jedoch die Differenzierung strukturell ähnlicher Analyte innerhalb einer Verbindungsklasse, da die Interaktion der eingesetzten Rezeptoren mit den Analyten eher unspezifischer Natur ist, d. h. über  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung, ionische Wechselwirkung und Wasserstoffbrückenbindungen erfolgt. Demnach kann die Unterscheidung strukturell verwandter Analyte durch den Einsatz maßgeschneiderter, reaktiver Fluorophore mit selektiv bindenden Funktionalitäten in

Sensorfeldern weiter verbessert werden. In den vergangenen zehn Jahren wurden zur molekularen Erkennung vermehrt Rezeptoren verwendet, die mit Analyten reversibel kovalente Aggregate wie beispielsweise Imine, Acylhydrazone oder Acetale bilden.<sup>[43]</sup>

Eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Unterscheidung ist eine gewisse Diversität hinsichtlich der durch Wechselwirkung zwischen Analyten und Sensoreinheiten generierten Antworten. Diese kann zum einen durch den Einsatz ganzer Bibliotheken von Rezeptoren erfüllt werden. Zum anderen können Veränderungen in der Peripherie die Vielfältigkeit innerhalb der Gesamtantwort eines Sensorfeldes erhöhen. Sowohl die Fluoreszenz, als auch die Absorption eines Chromophors werden in hohem Maße durch seine Umgebung beeinflusst. Bei der Konzeption eines Sensorfeldes kann daher der Einsatz unterschiedlicher Lösungsmittel zur Ausnutzung der Solvatochromie der Rezeptor-Analyt-Komplexe in Erwägung gezogen werden. Bunz *et al.* gelang die eindeutige Unterscheidung von zehn verschiedenen Carbonsäure-Derivaten aufgrund ihrer Fluoreszenzantwort mit Hilfe eines Sensorfeldes, bestehend aus drei KFs und sechs Lösungsmitteln.<sup>[44]</sup>

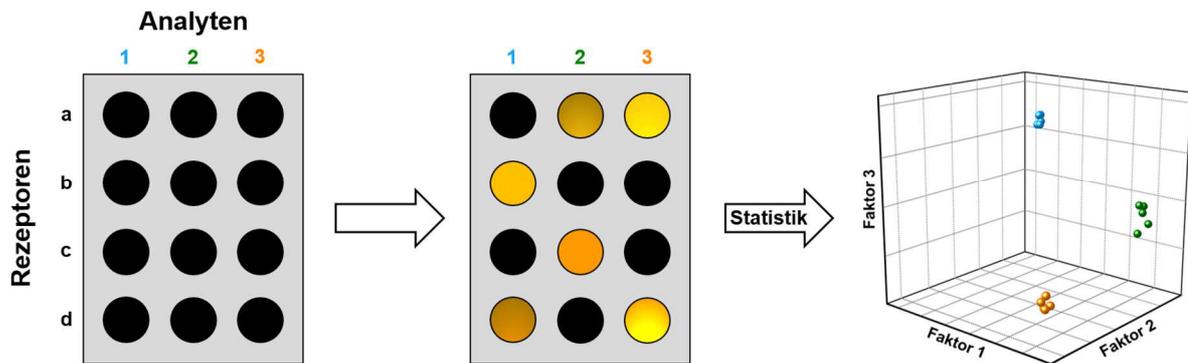
Die zweite Herausforderung besteht in der Umwandlung des Bindungsvorgangs in ein detektierbares Signal.<sup>[5]</sup> Zur Signalgenerierung kommen zwei Mechanismen in Betracht. Zum einen kann die Interaktion zwischen Rezeptor und Analyt direkt zur Aussendung eines detektierbaren Signals führen. Dazu muss der Rezeptor mit einem Chromophor verknüpft sein. Die zweite Möglichkeit besteht darin, dass ein Farbstoff als Reporter zugesetzt wird, der an den Rezeptor bindet, wodurch das Signal des Farbstoffs erlischt. Aufgrund von kompetitiver Wechselwirkung der Analyten mit dem Farbstoff, wird letzterer in gewissem Maße vom Rezeptor verdrängt und sendet ein individuelles Signal aus (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** a) Direkte Signalübertragung durch Wechselwirkung zwischen Analyt und an einen Reporter gebundenen Rezeptor. b) Signalübertragung durch kompetitive Wechselwirkung zwischen Analyt und Reporter an einem Rezeptor.<sup>[45]</sup>

Im besten Falle können Analyten anhand des vom Sensorfeld generierten Fingerabdrucks bereits mit bloßem Auge unterschieden werden, jedoch hängt die Zuordnung vom subjektiven Eindruck

des Betrachters ab. Üblicherweise sind für eine zuverlässige Identifikation statistische Klassifizierungsverfahren notwendig, die den komplexen Datensatz des erhaltenen Fingerabdrucks in vereinfachte, grafisch darstellbare Faktoren umwandeln.<sup>[40,46]</sup> In Abbildung 7 ist die allgemeine Vorgehensweise zur Identifikation von Analyten anhand nicht-spezifischer Sensorfelder zusammengefasst.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der allgemeinen Vorgehensweise bei der sensorfeldbasierten Differenzierung von Analyten.

Eine aktuelle Entwicklung auf dem Gebiet der nicht-spezifischen Sensoren ist die Einbindung von Nanomaterialien. Rotellos Sensorfelder auf der Basis von Gold-Nanopartikeln sind in der Lage verschiedene Bioanalyte, wie beispielsweise Proteine und Bakterien zu unterscheiden.<sup>[47–49]</sup> Eine Methode zur Detektion gasförmiger Analyte wurde von Swager entwickelt.<sup>[50]</sup> Die Gassensoren bestehen aus einer Mischung von leitfähigen Kohlenstoffnanoröhren und Graphit mit kommerziell erhältlichen Selektoren, die mit bestimmten Analytklassen reagieren. Die Materialien werden in einer Kugelmühle vermischt und anschließend in die Form einer Bleistiftmine gepresst. Durch einfaches Zeichnen mit dieser Mine werden die Abstände zwischen auf handelsüblichem Papier aufgedampften Goldelektroden geschlossen. Die Unterscheidung von Analyten erfolgt durch Leitfähigkeitsmessung und anschließender Hauptkomponentenanalyse (*principle component analysis*, PCA) der erhaltenen Signale.

Da nicht-spezifische Sensorarrays eine kostengünstige und zeitsparende Alternative zu etablierten antikörperbasierten Verfahren und aufwendig synthetisierten, hochspezifischen Sensoren sind, ist deren konzeptionelle Weiterentwicklung notwendig. Auch die Synthese neuer Einzelmoleküle zur Erhöhung der Effizienz von Sensorfeldern vermag den Fortschritt auf diesem Forschungsgebiet voranzutreiben.

### 2.2.1 Erkennung von Aminen

Eine in der Umwelt allgegenwärtige Schadstoffklasse sind Amine.<sup>[51]</sup> Die häufig toxischen Verbindungen dienen als Basischemikalien in der Düngemittel- und Farbstoffproduktion, sowie als Vorstufen von Medikamenten in der Pharmaindustrie und gelangen durch Industrieabwässer in die Natur.<sup>[52]</sup> Durch Decarboxylierung entstandene Metabolite von Aminosäuren - unter anderem von Bakterien ausgeschieden - werden als biogene Amine bezeichnet und können als Indikatoren für verdorbene Lebensmittel angesehen werden.<sup>[53]</sup> Ihre vermehrte Anwesenheit in der Atemluft deutet auf bakterielle Infektionen der Atemwege hin und kann zur Feststellung von Krankheitsstadien genutzt werden.<sup>[54]</sup>

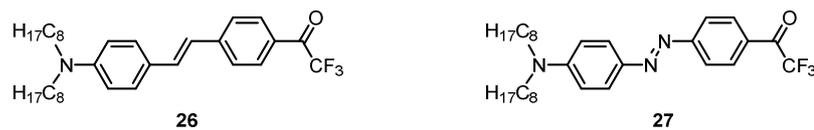
Aus diesen in der Medizin und für den Umweltschutz relevanten Anwendungen ergibt sich ein erhöhter Bedarf an der Entwicklung neuartiger, effizienter Sensoren zur Detektion von Aminen. Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands sind chromatographische Methoden wenig praktikabel.<sup>[55]</sup> Vielmehr sind kostengünstige Herangehensweisen gefragt, die eine schnelle Detektion von Aminen ohne den Einsatz komplizierter Gerätschaften erlauben. Elektronische Zungen/Nasen haben sich in dieser Hinsicht bereits bewährt.

Beispielsweise hat Suslick ein druckbares colorimetrisches Sensorfeld entwickelt, welches zur Differenzierung von Aminen herangezogen wird. Es besteht aus vier reaktiven Farbstoffklassen, um möglichst viele chemische Eigenschaften der Analytmoleküle anzusprechen. Zwölf Amine mit teilweise ähnlicher Molekülstruktur und -masse konnten durch eine Matrix aus 24 auf Umkehrphasen-Silicagel aufgetragenen Farbstoffen unterschieden werden. Die Datenerfassung erfolgte mittels Digitalphotographie, was eine unkomplizierte statistische Auswertung ermöglichte.<sup>[7]</sup>

Ebenfalls werden häufig Polymere als optische Sensoren eingesetzt.<sup>[56]</sup> Veränderungen der optischen Eigenschaften von Polymeren werden meist durch Wechselwirkungen von Analytmolekülen mit funktionellen Seitenketten hervorgerufen, die wiederum eine Konformationsänderung des Polymerrückgrats induzieren. Lavigne setzte wasserlösliche Polythiophene zur Diskriminierung biologisch relevanter Amine ein.<sup>[53]</sup> In Anwesenheit von Analyten kommt es zur Aggregatbildung mit den multivalenten Polymeren, wodurch eine multidimensionale Antwort erhalten wird. Der durch Messung der Absorption detektierte multidimensionale Fingerabdruck wurde mittels linearer Diskriminanzanalyse (LDA) ausgewertet. Um zu zeigen, dass sich das Sensorfeld auch für praktische Anwendungen eignet, wurde in einer quantitativen Studie der Histamingehalt einer Fischprobe bestimmt.

Ein interessanter Ansatz ist die Verwendung molekular geprägter Polymere (*molecularly imprinted polymers*, MIPs), die von Greene *et al.* zur Unterscheidung pharmazeutisch relevanter Arylamine eingesetzt wurden.<sup>[57]</sup> Bei MIPs handelt es sich um hochgradig quervernetzte Polymere, die in Gegenwart von Templatmolekülen synthetisiert wurden. Die Entfernung der Templatmoleküle hinterlässt eine Kavität, deren Form und Anordnung der funktionellen Gruppen komplementär zum Templat- bzw. Analytmolekül sind. Dank der einfachen, günstigen Herstellung und hohen Stabilität von MIPs bietet sich ihr Einsatz in Sensorfeldern an.

Die kostengünstige und reproduzierbare Fertigung von Sensorarrays ist eine wichtige Voraussetzung für deren Massenanwendung. In dieser Hinsicht ist das Drucken von Arrays unter Verwendung eines gewöhnlichen Tintenstrahldruckers auf handelsüblichem Kopierpapier ein bewährtes Verfahren. Die Arbeitsgruppe um Citterio entwickelte ein colorimetrisches Sensorfeld, das auf zwei Sorten farbstoffgebundener Nanopartikel unterschiedlicher Polarität basiert.<sup>[58]</sup> Durch Variation deren Mischungsverhältnisses wurden sechs Tinten hergestellt und unter Verwendung von Kopierpapier als Substrat zu einem Array mit Polaritätsgradienten kombiniert. Das Sensorfeld ist in der Lage sechs primäre Amine unterschiedlicher Alkylkettenlänge zu unterscheiden. Die dabei eingesetzte Farbstoffklasse wurde bereits 1998 von Mohr als Aminsensoren verwendet. Die Trifluoracetophenon-Derivate **26** und **27** (Abbildung 8) waren die ersten chromogenen und fluorogenen Chemosensoren, die reversibel mit Aminen reagierten. Die Rezeptoren bilden in Gegenwart von Aminen Halbaminale oder Zwitterionen.<sup>[59]</sup>



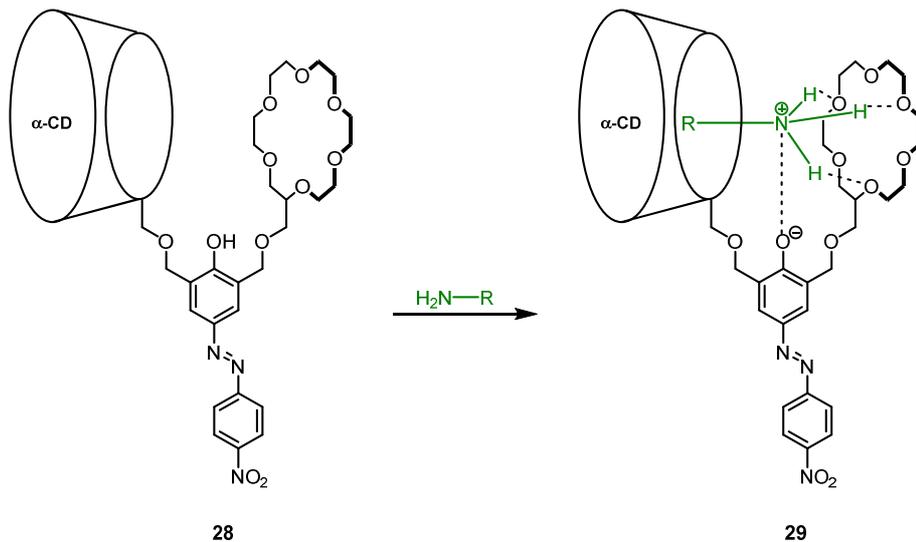
**Abbildung 8:** Trifluoracetophenon-Derivate nach Mohr *et al.*<sup>[59]</sup>

## 2.3 Einzelmolekülsensoren

Da die Verwendung innovativer Einzelmolekülsensoren als Rezeptoren in Sensorfeldern zur Amindetektion eine große Rolle spielt und deren Leistungsfähigkeit steigern kann, werden im Folgenden einige interessante Beispiele aufgeführt.

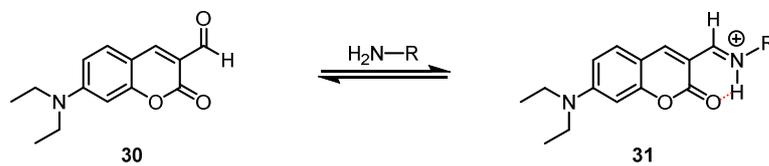
Kaneda *et al.* verknüpften einen Azophenolfarbstoff mit Cyclodextrin- und Kronenethereinheiten, der in der Lage ist, die Anwesenheit von primären und sekundären Aminen colorimetrisch

anzuzeigen und somit von tertiären Aminen zu unterscheiden. Die Funktionsweise des Sensors basiert auf dem kooperativen Effekt der einzelnen Funktionalitäten: Während das Cyclodextrin den lipophilen Rest des Amins interkaliert, deprotoniert letzteres die Hydroxygruppe des Chromophors. Die dabei gebildeten Ammoniumionen koordinieren dann über Wasserstoffbrückenbindungen an den Kronenether (Schema 5). Die Wechselwirkung mit den Aminen führt zu einer bathochromen Verschiebung der Emission.<sup>[60]</sup>



**Schema 5:** Wechselwirkung von Kanedas funktionalisiertem Azophenol-Farbstoff **28** mit Aminen.<sup>[60]</sup>

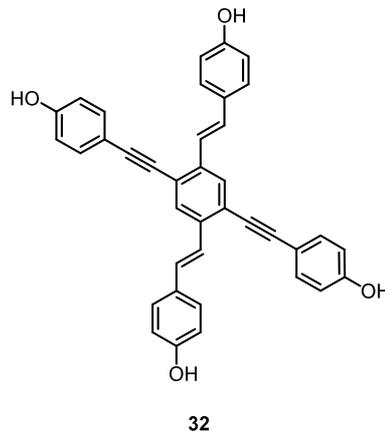
Aldehyde wurden erstmals von Glass *et al.* zur Detektion von Aminen eingesetzt. Die entsprechend funktionalisierten Cumarin-Derivate bilden in Gegenwart von Aminen Imin aus. Dabei wird die Fluoreszenz durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Imin-Proton und einem Carbonylsauerstoff am Cumaringerüst beeinflusst (Schema 6). Aufgrund zu schwacher Wechselwirkung war eine Unterscheidung verschiedener primärer Amine jedoch nicht möglich.<sup>[61]</sup>



**Schema 6:** Gleichgewicht zwischen dem aldehydfunktionalisierten Cumarin **30** und dem entsprechenden Imin **31**.<sup>[61]</sup>

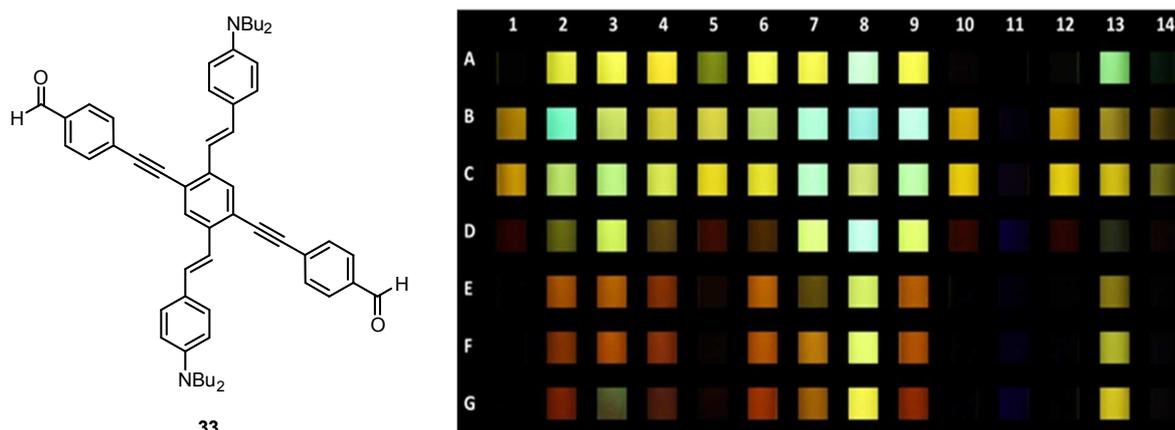
## 2.4 Amin-Sensorik mit Distyrylbenzol-Derivaten

Im Jahre 2008 wurde erstmals ein DSB-Derivat erfolgreich zur Unterscheidung von Aminen eingesetzt. Bunz *et al.* konzipierten mit Hilfe des tetrahydroxysubstituierten KFs **32** eine chemische Nase/Zunge, die in der Lage ist, zwölf verschiedene Amine in acht Lösungsmitteln unter Ausnutzung ihrer unterschiedlichen  $pK_b$ -Werte und des solvatochromen Effekts zu unterscheiden (Abbildung 9). Ein großer Nachteil besteht jedoch in der geringen Sensitivität dieses Systems, da zur Generierung eindeutiger Fluoreszenzantworten ca. 5 vol% Amin benötigt werden.<sup>[62]</sup>



**Abbildung 9:** Tetrahydroxysubstituiertes KF **32** zur Differenzierung von Aminen.<sup>[62]</sup>

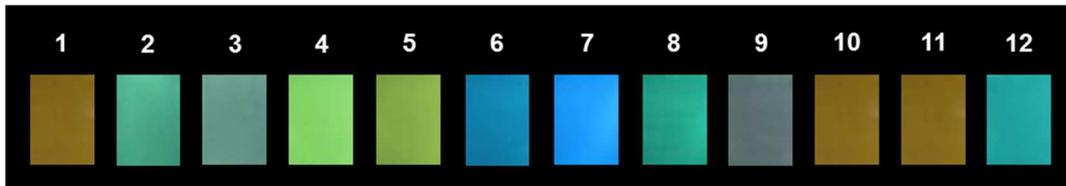
Durch die Funktionalisierung von KFs mit Aldehydgruppen wurde das Konzept von Glass auf Distyrylbenzolderivate übertragen. Dies führte zu einer drastischen Steigerung der Selektivität und Empfindlichkeit, sodass die zur Detektion benötigte Aminkonzentration auf ein Zehntel reduziert werden konnte. Das aldehydsubstituierte KF **33** fungiert als Amin-Dosimeter zur Unterscheidung von primären und sekundären Aminen, sowie Diaminen. Tertiäre Amine reagieren hingegen nicht mit dem Fluorophor. Anhand digitalphotographischer Aufnahmen und anschließender statistischer Auswertung war die Unterscheidung von 13 Aminen unter Verwendung von sieben verschiedenen Lösungsmitteln möglich (Abbildung 10).<sup>[63]</sup>



**Abbildung 10:** Dialdehyd-KF **33** zur Amindetektion (links). Digitalphotographien der Lösungen von **33** in den Lösungsmitteln A-G nach Zugabe von 0.5 vol% der Amine 2-14 und einer Reaktionszeit von 12 h (rechts). 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) Dodecylamin, 4) Benzylamin, 5) *tert*-Butylamin, 6) Cyclohexylamin, 7) Ethylendiamin, 8) Propylendiamin, 9) Cadaverin, 10) Anilin, 11) *N,N*-Diethylphenylendiamin, 12) Dibutylamin, 13) Morpholin, 14) Ephedrin. Lösungsmittel: A) DCM, B) Diethylether, C) Toluol, D) THF, E) Acetonitril, F) DMF, G) DMSO.<sup>[63]</sup>

Durch NMR-Experimente wurde die Ausbildung verschiedener Spezies bestätigt, anhand derer die unterschiedliche hypsochrome Verschiebung der Emission erklärt werden kann. Durch Zugabe primärer Amine entstehen Imine, mit sekundären Halbaminale und in Gegenwart von Diaminen zyklische Aminale. Für die stärkere Blauverschiebung der zyklischen Aminale im Vergleich zu den anderen Spezies ist die geringere konjugative Wechselwirkung mit dem Chromophor verantwortlich.<sup>[63]</sup>

Der Transfer dieser Methode zu Anwendungen in wässrigem Medium gelang mit dem wasserlöslichen Dialdehyd **21**.<sup>[10],[38]</sup> Dieser zeichnet sich durch eine erhöhte Reaktivität aus, die zu einer weiteren Verbesserung der Sensitivität führt und eine deutliche Verkürzung der Reaktionszeit gegenüber KF **33** ermöglicht. Die Anwesenheit von nur 0.2 vol% Amin führt in Sekundenschnelle zu einem sichtbaren, hypsochrom verschobenen Fluoreszenzsignal mit um ein Vielfaches erhöhter Intensität (Abbildung 11). Anhand von NMR-Experimenten wurde die Entstehung von Iminen und zyklischen Aminalen auch in Wasser nachgewiesen. In Gegenwart einiger biogener Amine und Wirkstoffe konnten ebenfalls Fluoreszenzantworten beobachtet werden. Gegenüber Aminosäuren blieb in den meisten Fällen eine Reaktion aus, was auf die verringerte Basizität der Aminogruppe in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe und die zwitterionische Struktur zurückzuführen ist. Lediglich Cystein und Lysin interagierten mit dem Sensor. Lysin verfügt über eine weitere, zur Iminbildung fähige Aminogruppe in der Seitenkette. Mit Cystein kommt es vermutlich zur Bildung eines N,S-Aminals.



**Abbildung 11:** Digitalphotographien der wässrigen Lösungen ( $c = 10 \mu\text{M}$ ) von DSB **21** nach Zugabe eines Überschusses (2 vol%) der Amine 2-12 und einer Reaktionszeit von 1 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin.<sup>[10]</sup>

Untersuchungen von Jan Freudenberg, M.Sc. im Rahmen einer Masterarbeit ergaben, dass der Einfluss des pH-Werts als zusätzlicher differenzierender Faktor in ein Sensorfeld aus wasserlöslichen, aldehydsubstituierten Aminsensoren integriert werden kann.<sup>[37]</sup>

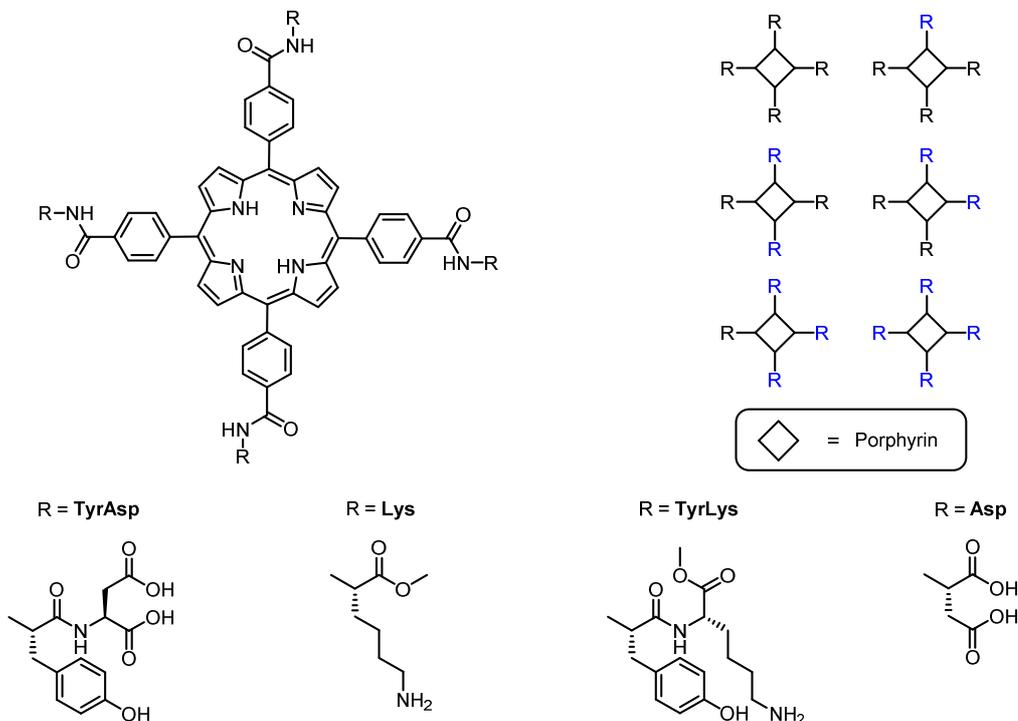
## 2.5 Detektion von Proteinen

Neben der Aminsensoren spielt ebenfalls die Detektion und Unterscheidung von Proteinen eine wichtige Rolle in biomedizinischen Anwendungen zur Früherkennung von Krankheiten und Entzündungen. Der *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ist das derzeit am häufigsten angewendete Verfahren zur Detektion von Proteinen und basiert auf Antikörper-Antigen-Wechselwirkung. Ein proteinspezifischer Antikörper wird dabei auf einer Trägeroberfläche aufgebracht. Ist in einer Probe ein zum Antikörper passendes Protein (Antigen) vorhanden, wird dieses vom immobilisierten Antikörper abgefangen und nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip spezifisch gebunden. Ein weiterer enzymgebundener Antikörper, der für das gleiche Protein spezifisch ist, wird zugefügt. Dieser reagiert mit der Vorstufe eines Chromophors, welches als Substrat für das Enzym fungiert und in einen Farbstoff umgewandelt wird, um ein detektierbares Signal zu generieren. Für den Nachweis eines bestimmten Proteins muss der dazu passende Antikörper bekannt sein und zuvor mit Hilfe gentechnischer oder zellbiologischer Verfahren hergestellt werden.<sup>[64]</sup> Das Verfahren bedarf demnach einiger Vorbereitungszeit, ist kostenintensiv und ohne Zugang zu einem gut ausgestatteten biochemischen Labor nicht durchführbar.

In der Proteomik kommen neben monoklonalen Antikörpern vorrangig massenspektrometrische Methoden zum Einsatz. In Kombination mit Flüssigkeitschromatographie oder 2D-Gel-elektrophorese können einzelne Proteine aus komplexen Proteingemischen, wie beispielsweise Blutplasma und -serum, identifiziert werden. Vor allem ihre große Genauigkeit und Anwendbarkeit in Hochdurchsatzverfahren machen die Massenspektrometrie zur treibenden Kraft auf

diesem Forschungsgebiet.<sup>[65]</sup> Nachteile bestehen in den hohen Anschaffungskosten der Messgeräte sowie deren vergleichsweise komplexe Bedienung.

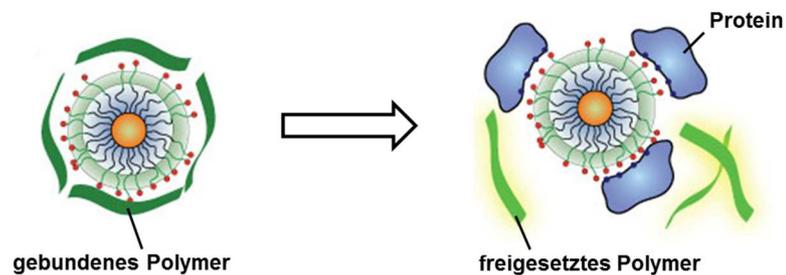
Eine alternative Herangehensweise stellt die Unterscheidung von Proteinen unter Verwendung nicht-spezifischer Sensorfelder dar. Bei einem von Hamilton *et al.* konzipierten Sensorfeld wurden mit geladenen Aminosäure- und Dipeptidresten funktionalisierte Porphyrine als Rezeptoren eingesetzt. Die Funktionalisierung des Porphyrinderivats erfolgte durch eine gemischte Kondensation, wodurch strukturelle Diversität gewährleistet ist (Abbildung 12). Das Sensorfeld ist in der Lage, Metalloproteine wie Ferredoxin, Myoglobin und Cytochrom c zu unterscheiden. In deren Anwesenheit wird die Fluoreszenz der Porphyrinderivate in bestimmtem Maße gelöscht und so ein optischer Fingerabdruck von jedem Metalloprotein erzeugt. Bei diesem Beispiel ist eine Unterscheidung bereits mit bloßem Auge möglich.<sup>[66]</sup>



**Abbildung 12:** Hamiltons durch gemischte Kondensation erhaltenes porphyrinbasiertes Rezeptorsystem mit geladenen Aminosäure- und Dipeptidresten zur Detektion von Metalloproteinen.<sup>[66]</sup>

Ein weiteres leistungsfähiges fluoreszenzbasiertes Sensorsystem zur Proteindetektion wurde von Rotello *et al.* entwickelt. Der Nachweis beruht auf der durch Komplexbildung mit kationischen, monolagengeschützten Gold-Nanopartikeln induzierten Fluoreszenzlöschung anionischer, wasserlöslicher Poly(*para*-phenylenethinyl)en (PPEs). Die Fluoreszenzlöschung findet vermutlich durch Försterresonanzenergietransfer (FRET) statt.<sup>[67]</sup> In Gegenwart von Proteinen, die eine höhere Bindungsaffinität zu den Gold-Nanopartikeln aufweisen, wird dieser Komplex zerstört. Aus

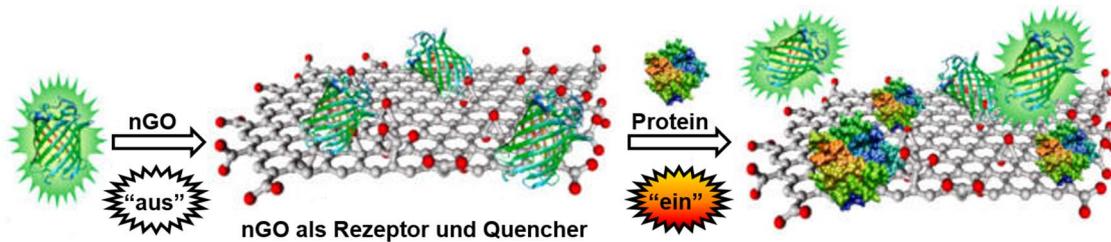
dieser kompetitiven Wechselwirkung resultiert die Aufhebung der Fluoreszenzlöschung. In Abbildung 13 ist der beschriebene Vorgang schematisch dargestellt.



**Abbildung 13:** Freisetzung gebundener Polymere aus dem mit einem Gold-Nanopartikel gebildeten Komplex mit einhergehender Aufhebung der Fluoreszenzlöschung. Mit freundlicher Genehmigung adaptiert von [47]. Copyright 2010 Wiley VCH.

Zur Generierung eines Arrays zur Unterscheidung von Proteinen wurde ein PPE mit unterschiedlich funktionalisierten Gold-Nanopartikeln versetzt, sodass nur noch 10 % der ursprünglichen Fluoreszenz vorhanden war. Für die notwendige Diversität sorgen die selbstorganisierten Monolagen auf den Gold-Nanopartikeln, die eine mühelose Anpassung der Oberflächeneigenschaften ermöglichen. Zu den gebildeten nicht-kovalenten Nanopartikel-Polymer-Konjugaten wurden Stammlösungen der Proteine gegeben. Durch unterschiedliche Bindungsaffinität der Proteine zu den Nanopartikeln, werden unterschiedliche Mengen an Polymer freigesetzt, wodurch charakteristische Fluoreszenzintensitätsmuster entstehen. Diese wurden mittels linearer Diskriminanzanalyse (LDA), einem statistischen Klassifizierungsverfahren, in kanonische Faktoren transformiert, welche die Identifikation der Proteine ermöglichten.<sup>[47]</sup> Umgekehrt wurde die für eine erfolgreiche Diskriminierung erforderliche Diversität innerhalb eines vergleichbaren Sensorarrays auch durch den Einsatz unterschiedlich funktionalisierter PPEs erreicht.<sup>[48]</sup>

Chou *et al.* nutzten die Eigenschaften von nanoskopischem Graphenoxid (nGO) zur Detektion von Proteinen.<sup>[68]</sup> Die einheitliche Dicke der Plättchen (20 nm) führt zur Verstärkung supramolekularer Effekte, weshalb nGO im Gegensatz zu herkömmlichem Graphenoxid (GO) eine höhere Bindungsaffinität zu Proteinen aufweist. Ein Sensorfeld zur Erkennung von Proteinen wurde durch Kombination von nGOs mit verschiedenen Fluorophoren aufgebaut. Das nGO fungiert dabei als Rezeptor und ist für die Fluoreszenzlöschung durch Interaktion mit den Fluorophoren verantwortlich. Die Farbstoffe übernehmen die Funktion eines Reporters und erzeugen ein Signal, wenn sie durch Proteine von der Oberfläche des nGOs verdrängt werden (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Fluoreszenzlöschung von Farbstoffen durch Wechselwirkung mit nGO und Verdrängung der Fluorophore durch Proteine. Mit freundlicher Genehmigung adaptiert von [68]. Copyright 2012 American Chemical Society.

Eine besondere Herausforderung für solche Sensorsysteme ist die Unterscheidung strukturell eng verwandter Analyten, wie z. B. die Mitglieder einer Proteinfamilie. Zur Diskriminierung von Serumalbuminen wurden katalytische Nanomaterialien verwendet, durch deren Fähigkeit zur Verstärkung der Thermochemilumineszenz (TCL) von Proteinen spezifische Fingerabdrücke der Analyten generiert werden können. Lösungen der zu unterscheidenden Albumine wurden auf Heizplättchen mit den aufgesinterten Nanomaterialien gegeben. Bei Temperaturen über 200 °C erfolgt thermische Oxidation der Albumine, wobei ein charakteristisches TCL-Signal erzeugt wird. Die Unterscheidung der Proteine mit intakter Tertiärstruktur von ihrer durch Hitze denaturierter Form konnte mit dieser Methode ebenfalls realisiert werden.<sup>[69]</sup>

Auffällig ist, dass bei den meisten fluoreszenzbasierten Sensorfeldern zur Diskriminierung von Proteinen das Phänomen der Fluoreszenzlöschung ausgenutzt wird. Aufgrund dessen wären Arrays wünschenswert, die auf einer Erhöhung der Fluoreszenzintensität eingesetzter Rezeptoren aufgebaut sind. Entsprechende optische Eigenschaften konnten aldehydsubstituierte Distyrylbenzole bereits bei der Detektion von Aminen unter Beweis stellen.

### 3 Zielsetzung

Distyrylbenzol-Derivate wurden als Chemosensoren zur Erkennung verschiedenster Analyten, wie beispielsweise Metallionen,<sup>[28],[70]</sup> Carbonsäuren<sup>[44],[71]</sup> oder Amine<sup>[62],[63]</sup> eingesetzt. Ihr Anwendungsbereich war jedoch bisher hauptsächlich auf organische Lösungsmittel begrenzt. Im Rahmen einer Diplomarbeit wurde mit der Synthese des wasserlöslichen Dialdehyds **21** und dessen Anwendung zur Detektion von Aminen bereits ein erster Schritt hinsichtlich des Transfers DSB-basierter Aminsensoren ins wässrige Medium getan.<sup>[38]</sup> Gerade für die Unterscheidung von Aminen, die vor allem in solchen Anwendungsbereichen gefragt ist, in denen Wasser das vorherrschende Lösungsmittel ist, war dieser Schritt essentiell.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit galt es, den eingeschlagenen Weg weiter zu verfolgen: Weitere aldehydsubstituierte Aminsensoren sollten - unter Einführung von Oligoethylglykol-Seitenketten zur Solubilisierung - synthetisiert und in Sensorfeldern zur Detektion von Aminen kombiniert werden. Der Schwerpunkt sollte dabei auf der modularen Encodierung unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften liegen, was zu einer optimierten Sensitivität und Selektivität der Einzelmolekülsensoren führen sollte. Dies sollte sich auch positiv auf die Gesamtleistung der konstruierten Sensorfelder auswirken. Durch Postfunktionalisierung ist die Modulation der Reaktivität der Sensoren gegenüber Aminen ebenfalls möglich. Der Vorteil einer Postfunktionalisierung besteht in der Möglichkeit, aus einem bereits vorhandenen, gut zugänglichen DSB-Derivat durch einen einzigen Syntheseschritt eine ganze Reihe aminsensitiver Fluorophore mit unterschiedlichen Eigenschaften zu erhalten.

Zusätzlich sollte der Einfluss von Veränderungen in der Umgebung der Sensoren, wie z. B. des pH-Werts, auf die generierten Fluoreszenzantworten untersucht und als weiterer diskriminierender Faktor in die chemischen Nasen/Zungen integriert werden.

Zahlreiche Amine sind flüchtig und insbesondere die Dämpfe aromatischer Vertreter dieser Klasse von Analyten haben kanzerogene Eigenschaften. Des Weiteren kann die Detektion biogener Amine in der Atemluft Betroffener zur Feststellung von Krankheitsstadien dienen.<sup>[54]</sup> Aus diesen Gründen würde die Konstruktion von Sensorfeldern zur Erkennung von Aminen in der Dampfphase den Anwendungsbereich der aminreaktiven DSB-Derivate erweitern. Zur Realisierung sollten die Sensoren auf kostengünstigen und gut verfügbaren Trägermaterialien immobilisiert

werden. Die Verwendung unterschiedlicher Trägermaterialien kann aufgrund von material-spezifischen Wechselwirkungen mit den aufgetragenen DSB-Derivaten ebenfalls zu einer besseren Diskriminierung der Amine beitragen.

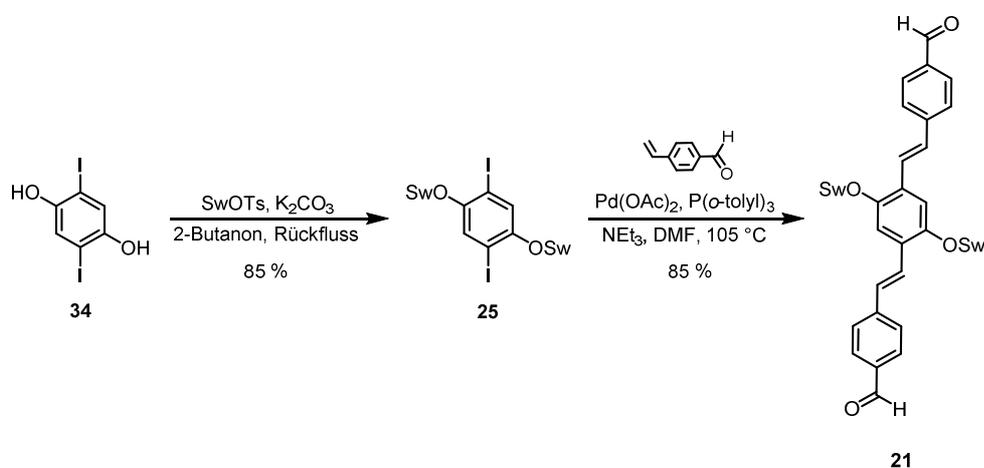
Eine weitere interessante Fragestellung ist, ob die aus aminreaktiven DSB-Derivaten konstruierten Sensorfelder auch das Potential haben, komplexere Analyten zu unterscheiden, welche mit den Aminen verwandt sind. Daher erscheint die Anwendung eines Sensorfeldes aus wasserlöslichen Aldehyd-DSBs zur Unterscheidung von Proteinen naheliegend.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Wasserlösliche Mono- und Dialdehyde

#### 4.1.1 Optimierte Synthese des wasserlöslichen Dialdehyds **21**

Zur Darstellung des bereits im Rahmen einer Diplomarbeit erhaltenen Dialdehyds **21** wurde eine optimierte Syntheseroute entwickelt. Diese erlaubt die Synthese des Zielmoleküls ausgehend von 2,5-Diodhydrochinon (**34**) in zwei Reaktionsschritten und macht das Produkt in einer deutlich verbesserten Gesamtausbeute von 72 % zugänglich (Schema 7). Zunächst wurden die verzweigten Oligoethylenglykol-Einheiten durch eine Substitutionsreaktion am Hydrochinonderivat **34** eingeführt. Hierbei konnte durch Entgasen der Lösung des Tosylats **19** in 2-Butanon und eine lange Reaktionszeit (4 Tage) eine Ausbeute von 85 % erzielt werden. Im zweiten Schritt wurde das erhaltene Diiodid **25** in einer Heck-Reaktion unter Verwendung von Palladium(II)acetat als Katalysatorvorstufe und Tris(*ortho*-tolyl)phosphin als Ligand mit 4-Ethenylbenzaldehyd gekuppelt und der Dialdehyd **21** mit einer Ausbeute von 85 % erhalten.



**Schema 7:** Optimierte Synthese des wasserlöslichen Dialdehyds **21**.

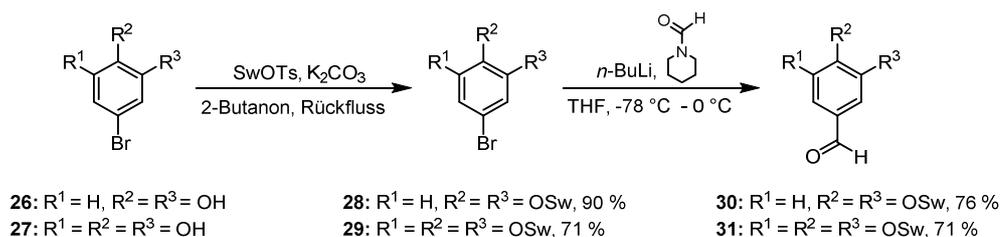
#### 4.1.2 Wasserlösliche Monoaldehyd-Distyrylbenzole

Die Syntheseroute des Dialdehyds ist auf die Einführung von zwei Oligoethylenglykol-Seitenketten beschränkt. Daher wurde ein modularer Syntheseweg zu asymmetrischen DSB-Derivaten mit nur einer Aldehydfunktion entwickelt. Dieser erlaubt die Positionierung der elektronenschiebenden Swallowtail-Substituenten in größerer Entfernung zur Aldehydgruppe, was zu einer Erhöhung der Reaktivität führen sollte. Während der Diplomarbeit des Autors dieser Dissertation wurde bereits

der Monoaldehyd **22** dargestellt, welcher nur unzureichend in Wasser löslich ist. Um eine ausreichende Wasserlöslichkeit zu gewährleisten, sollten demnach mindestens zwei Swallowtail-Substituenten eingeführt werden.

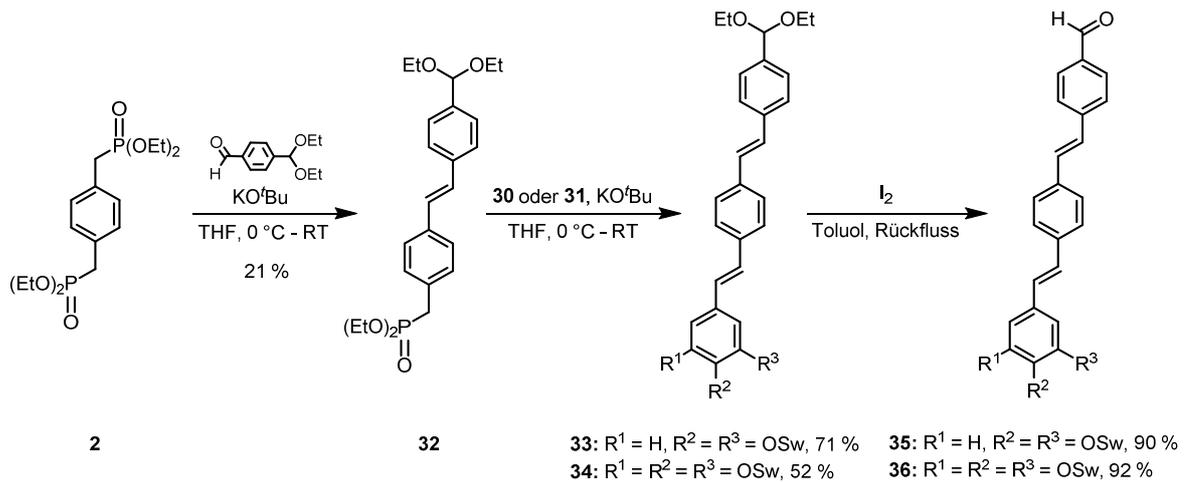
#### 4.1.2.1 Synthese

Zunächst wurden die Bausteine **30** und **31** mit zwei bzw. drei Swallowtails dargestellt (Schema 8). Die Einführung der Seitenketten erfolgte mittels nucleophiler Substitution an den entsprechenden Brenzkatechin- und Pyrogallolderivaten **26** und **27**. Durch Halogen-Metall-Austausch bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließender Umsetzung des Lithiumorganyls mit *N*-Formylpiperidin wurde eine Aldehydfunktion eingeführt. Dank der Verwendung von *N*-Formylpiperidin als Formylierungsmittel, einer verlängerten Reaktionszeit (12 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und Quenchen bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  konnten bei diesen Formylierungen gute Ausbeuten (71 - 76 %) erzielt werden



**Schema 8:** Synthese der swallowtailsubstituierten Bausteine **30** und **31**.

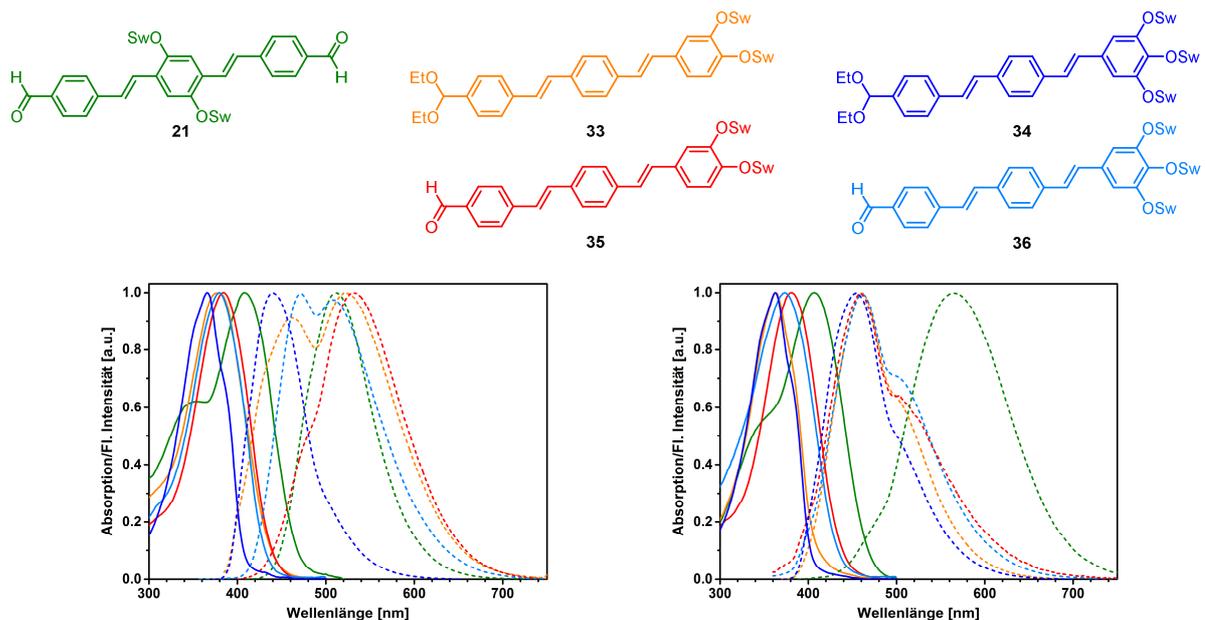
Das für den Aufbau der Zielmoleküle **35** und **36** benötigte Phosphonat **32** wurde durch Umsetzung des Bisphosphonats **2** mit einem Äquivalent 4-(Diethoxymethyl)benzaldehyd nach frühzeitigem Abbruch (nach 45 min) der Horner-Reaktion erhalten. Erwartungsgemäß war die Ausbeute des einseitig gekuppelten Produkts gering (21 %). Durch eine weitere Horner-Reaktion von **32** mit den Bausteinen **30** und **31** konnten die wasserlöslichen Zielverbindungen **35** und **36** nach Entschützung der Aldehydfunktionen mittels *para*-Toluolsulfonsäure erhalten werden (Schema 9).



**Scheme 9:** Synthese der Monoaldehyde **35** und **36**.

### 4.1.3 Photophysikalische Eigenschaften

Die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen **21** und **33-36** wurden zunächst in Dichlormethan bestimmt, um den Vergleich mit bereits literaturbekannten DSB-Derivaten zu ermöglichen, deren photophysikalische Eigenschaften ebenfalls in diesem organischen Lösungsmittel gemessen wurden. Anschließend erfolgte die photophysikalische Charakterisierung in Wasser, da die Experimente zur Erkennung von Aminen in diesem Lösungsmittel durchgeführt wurden.



**Abbildung 15:** Normierte Absorptions- (durchgehende Linie) und Emissionsspektren (unterbrochene Linie) von **21** und **33-36** in Dichlormethan (links) und Wasser (rechts).

Abbildung 15 zeigt die normierten Absorptions- und Fluoreszenzspektren von **21** und **33-36** in Dichlormethan und Wasser. In Dichlormethan ist das Emissionsmaximum der asymmetrischen Verbindung **35** im Vergleich zu dem des symmetrischen Dialdehyds **21** bathochrom verschoben. Durch einen zusätzlichen Oligoethylenglykol-Substituenten wird die Elektronendichte erhöht, weshalb das Emissionsmaximum von **36** im Vergleich zu dem von **35** blauverschoben ist. Auch die Emission der Acetale **33** und **34** ist in Relation zu der der entsprechenden Aldehyde **35** und **36** hypsochrom verschoben, was auf den deutlich geringeren Akzeptorcharakter der Acetale zurückzuführen ist. Beim Lösungsmittelwechsel zu Wasser erfolgt eine Blauverschiebung der Emissionsmaxima aller asymmetrischer Derivate. Die Emission des symmetrischen Dialdehyds **21** erfährt hingegen eine bathochrome Verschiebung. Tabelle 1 fasst die photophysikalischen Daten der Derivate **21** und **33-36** zusammen.

**Tabelle 1:** Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **21** und **33-36**.

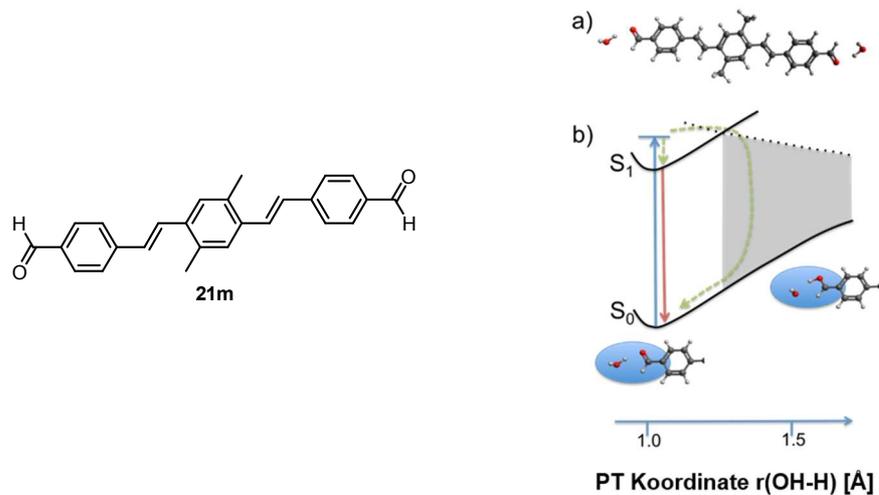
DSB #	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max, \text{em}}$ (nm)	Stokes-Shift (cm <sup>-1</sup> )	$\Phi_f \pm 5$ (%)	$\tau_f$ (ns)
in DCM					
<b>21</b>	409	511	4880	77	1.7
<b>33</b>	379	462 <i>sh</i> , 522	7228	71	1.8
<b>34</b>	366	440	4595	65	1.3
<b>35</b>	384	533	7280	81	2.0
<b>36</b>	379	472, 508 <i>sh</i>	8805	67	1.8
in Wasser					
<b>21</b>	407	565	6871	< 1	nb <sup>i</sup>
<b>33</b>	363	461	5856	61	1.6
<b>34</b>	362	454	5598	36	1.7
<b>35</b>	381	459	4460	< 1	1.6
<b>36</b>	373	463	5211	5	1.6

Die Fluoreszenzquantenausbeuten sinken beim Lösungsmittelwechsel von Dichlormethan zu Wasser drastisch. Um dieses Verhalten zu verstehen, wurden TDDFT-Rechnungen<sup>ii</sup> anhand der vereinfachten Modellverbindung **21m** des Dialdehyds unter Berücksichtigung von Lösungsmittelleffekten durchgeführt (Abbildung 16).<sup>[72]</sup> In der Gleichgewichtsgeometrie des Grundzustands (DFT/BHLYP/cc-pVDT) ist der niedrigste angeregte Zustand S<sub>1</sub> einem für ein einzelnes Photon erlaubten Übergang vom HOMO ins LUMO zugeordnet. Dies ist unabhängig von der

<sup>i</sup> Signal nicht detektierbar

<sup>ii</sup> Die quantenchemischen Rechnungen und deren Auswertung wurden durchgeführt von Prof. Andreas Dreuw, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR), Universität Heidelberg.

verwendeten Rechenmethode und dem Lösungsmittelmodell;  $n-\pi^*$ -Übergänge spielen keine Rolle.



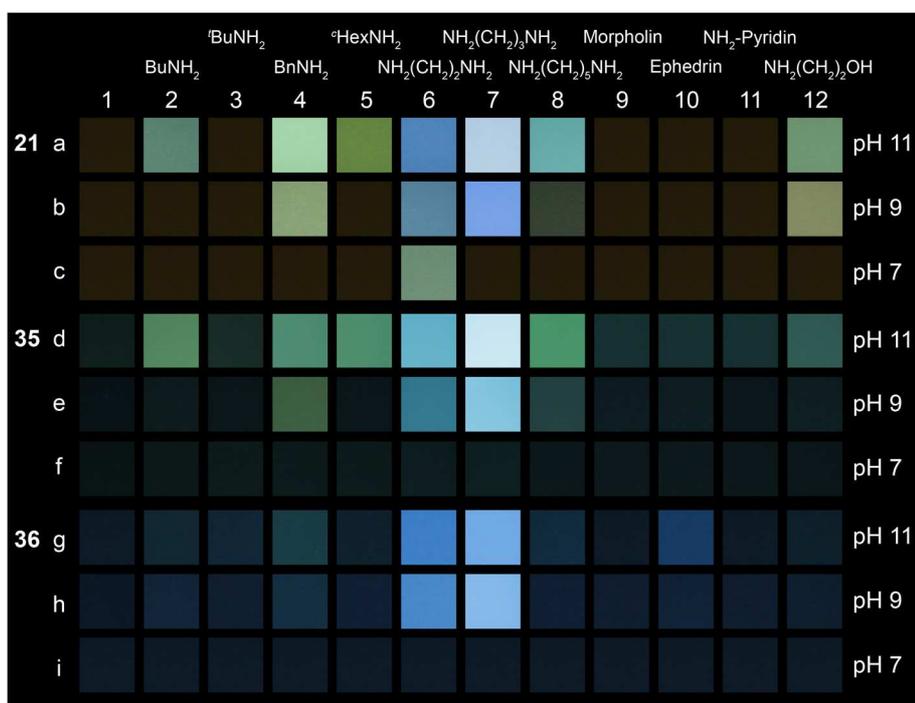
**Abbildung 16:** Links: Modellverbindung **21m**. Rechts: a) Für TDDFT-Rechnungen verwendetes molekulares Modell von **21m**. b) Darstellung der Protonierung im angeregten Zustand.

In Wasser wurde für den Übergang in den  $S_1$ -Zustand eine Anregungsenergie von 3.4 eV mit einer großen Oszillatorstärke (3.7) berechnet, was zu einer theoretischen Absorptionswellenlänge von 365 nm führt, die im Falle des Dialdehyds **21** vom gemessenen Wert (407 nm) abweicht. Die Optimierung der Geometrie von **21m** im ersten angeregten Zustand ergibt lediglich geringe Geometrieänderungen. Die berechnete Wellenlänge des Emissionsmaximums beträgt 420 nm und ist im Vergleich zum gemessenen Wert (565 nm) deutlich hypsochrom verschoben. Bei den quantenchemischen Rechnungen wurde jedoch die Lösungsmittel-Equilibrierung nicht berücksichtigt, die zu einer Stabilisierung des angeregten Zustands und damit einhergehender Rotverschiebung der Fluoreszenz führen sollte. Die Zunahme der Fluoreszenzintensität der Dialdehyde in  $D_2O$  und stark basischer Lösung deutet darauf hin, dass die Protonierung im angeregten Zustand für die Fluoreszenzlöschung in wässrigem Medium verantwortlich ist. Daher wurden Potentialenergie-Hyperflächen entlang der Reaktionskoordinate der Protonierung im Grundzustand und in den niedrigsten angeregten Zuständen berechnet. Während der Protonentransfer im Grundzustand nicht möglich ist, findet sobald die HO-H-Bindung eine Länge von 1.3 Å überschreitet, eine Überschneidung mit einem höherliegenden angeregten Zustand, die den Protonentransfer begünstigt, statt. Dieser angeregte Zustand wird dem Übergang eines Elektrons vom HOMO-1 in das LUMO zugeordnet, der dem Elektronentransfer des Hydroxidions zum protonierten Aldehydkation entspricht. Aus diesem Zustand kann eine strahlungslose Relaxation der Moleküle in den Grundzustand über eine konische Schnittfläche (Abbildung 16 b, graue Fläche)

erfolgen, was die beobachtete Fluoreszenzlöschung der Aldehyde in Wasser erklärt. Demnach fungieren aldehydfunktionalisierte DSB-Derivate im angeregten Zustand als Basen, die nach intermolekularem Elektronentransfer und anschließender strahlungsloser Relaxation das aufgenommene Wasserstoffatom wieder an ein OH-Radikal abgeben.

#### 4.1.4 Erkennung von Aminen

Mit den aldehydsubstituierten DSBs **21**, **35** und **36** wurde ein Sensorfeld zur Unterscheidung von Aminen anhand ihrer Fluoreszenzantworten konstruiert. Abbildung 17 zeigt digitalphotographische Aufnahmen wässriger Lösungen der Fluorophore vor (Spalte 1) und nach der Zugabe elf verschiedener Amine (Spalten 2-12) unter Bestrahlung mit UV-Licht ( $\lambda = 365$  nm). Die zugegebene Menge des Amins wurde nach entsprechenden Vorversuchen an die Pufferkapazität angepasst. Um die Abhängigkeit der Reaktion zwischen den Aldehyd-Derivaten und den Aminen vom pH-Wert als zusätzlichen diskriminierenden Faktor in das Sensorfeld zu integrieren, wurden gepufferte Lösungen verschiedener pH-Werte verwendet.

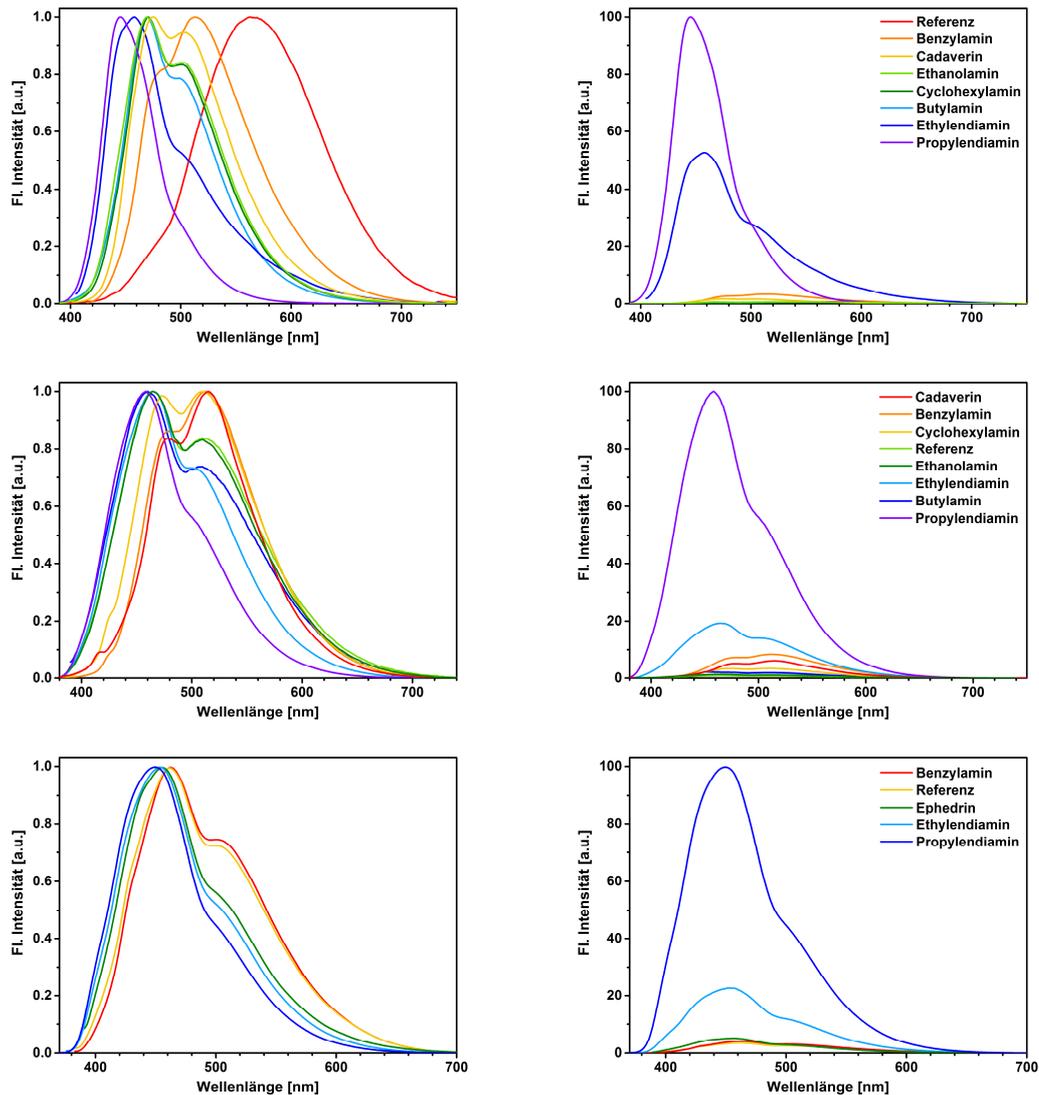


**Abbildung 17:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **21** (a-c), **35** (d-f) und **36** (g-i) nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionsdauer von 1 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Anhand des photographischen Panels ist erkennbar, dass Morpholin (9), Ephedrin (10) und 4-Aminopyridin (11) nicht mit den Fluorophoren reagieren. Während Ethylendiamin (6) und Propylendiamin (7) die deutlichste Verstärkung und Blauverschiebung der Fluoreszenz hervorrufen, reagieren primäre Amine, mit Ausnahme des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylamins (3), ebenfalls unter Erhöhung der Fluoreszenzintensität. Zudem wird deutlich, dass die Reaktivität der eingesetzten Sensoren durch Variation des pH-Werts beeinflusst werden kann. Unter sauren und neutralen Bedingungen findet, mit Ausnahme von **21** in Gegenwart von Ethylendiamin (6), keine Reaktion statt, da die Amine protoniert vorliegen. Durch Kontrolle der Basizität der wässrigen Lösungen kann die Selektivität innerhalb des Sensorsystems unter Berücksichtigung der  $pK_b$ -Werte der Amine gesteigert werden.<sup>[73]</sup> Verbindung **36** ist nur wenig reaktiv gegenüber primären Aminen und zeichnet sich daher durch ihre Selektivität für Diamine aus. Alle Amine, die eine Fluoreszenzantwort hervorrufen, können durch visuelle Betrachtung der generierten Fingerabdrücke voneinander unterschieden werden.

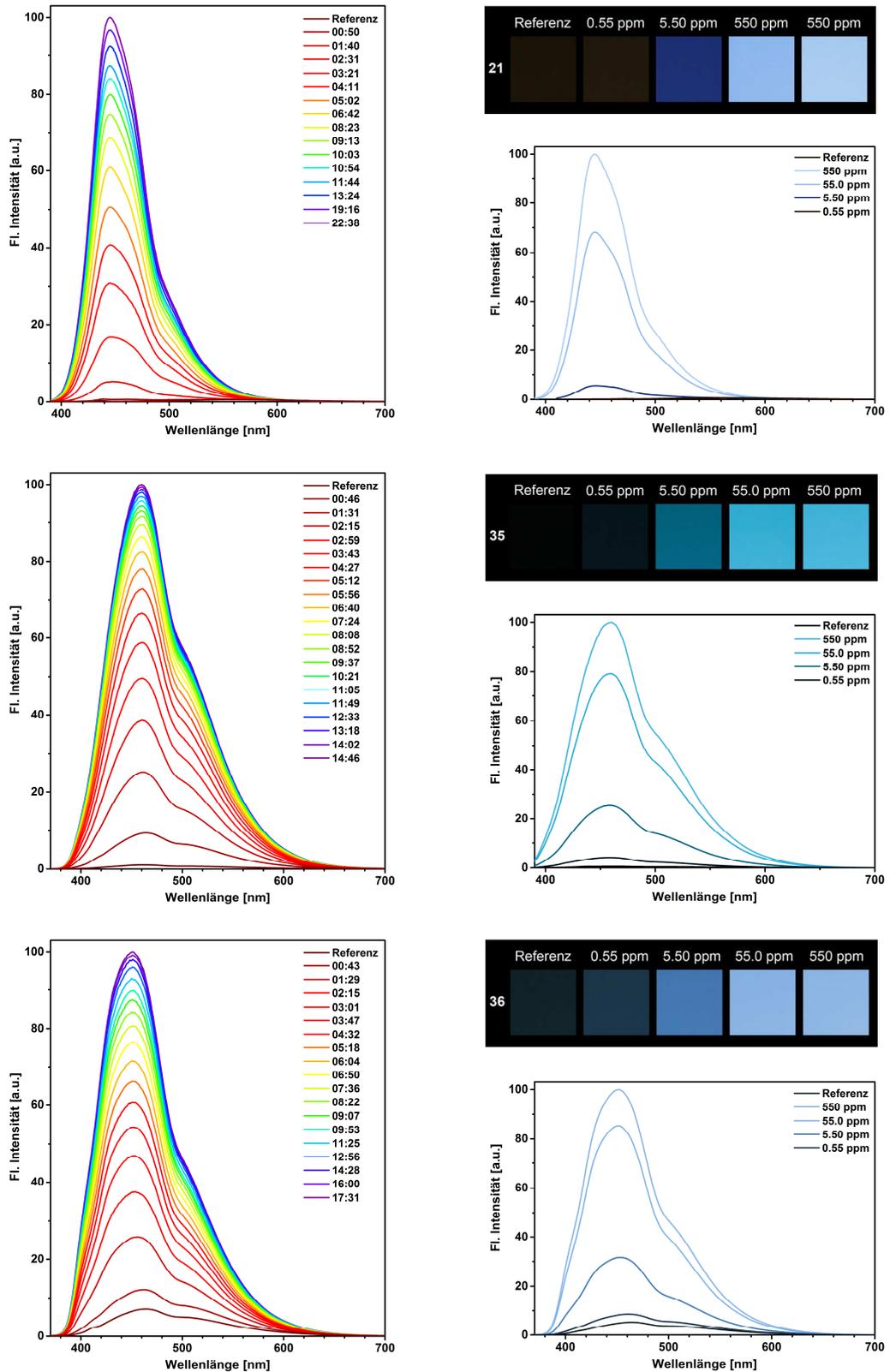
Die im basischen Milieu (pH 11) gemessenen Emissionsspektren bestätigen den anhand der Photographien gewonnenen visuellen Eindruck (Abbildung 18). Die Emissionsmaxima von Ethylendiamin (6) und Propylendiamin (7) sind am stärksten hypsochrom verschoben. Aus den nicht-normierten Fluoreszenzspektren ist ersichtlich, dass Propylendiamin (7) ausnahmslos die stärkste Zunahme der Fluoreszenzintensität induziert. Die hypsochrome Verschiebung der Emissionsmaxima resultiert aus der Destabilisierung des LUMOs. Imine und vor allem Aminale weisen geringere Akzeptoreigenschaften als die Aldehydgruppe auf, was zu einer Vergrößerung der Bandlücke im Zuge der Reaktion führt.

Zur besseren Veranschaulichung der Intensitätszunahme während der Reaktion wurde die Emission solange verfolgt, bis kein weiterer Anstieg der Intensität mehr detektiert werden konnte. Die Reaktion mit Propylendiamin, welches das reaktivste unter den untersuchten Aminen ist, läuft abhängig vom Fluorophor mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ab. Beim Dialdehyd **21** dauerte es 23 min, bis kein weiterer Intensitätsanstieg beobachtet werden konnte. Unter Verwendung der beiden Monoaldehyde **35** und **36** war die Reaktion bereits nach 15 bzw. 17 min beendet (Abbildung 19). Dies ist anhand der in größerer Entfernung zur Aldehydgruppe positionierten elektronenschiebenden Swallowtails und daraus resultierender Verbesserung der Akzeptoreigenschaften der Carbonylgruppe nachvollziehbar.



**Abbildung 18:** Normierte (links) und nicht-normierte Emissionsspektren (rechts) gepufferter Lösungen (pH 11) von **21** (oben), **35** (Mitte) und **36** (unten) nach Zugabe verschiedener Amine.

Eine weitere interessante Fragestellung ist, bei welcher Mindestkonzentration die Amine zuverlässig detektiert werden können, d. h. ein Farbumschlag der Emission visuell wahrnehmbar ist. Zur Ermittlung dieser Detektionsgrenze wurden 8 mL einer gepufferten Lösung der DSBs (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) mit verschiedenen Volumina des Amins versetzt und nach einer Stunde Reaktionszeit photographisch und spektroskopisch untersucht. Bei allen drei DSB-Derivaten tritt ab einer Konzentration von 5.5 ppm ( $75 \mu\text{M}$ ) eine wahrnehmbare Veränderung der Fluoreszenz auf, ab 55 ppm ( $750 \mu\text{M}$ ) ist das Signal deutlich erkennbar (Abbildung 19).



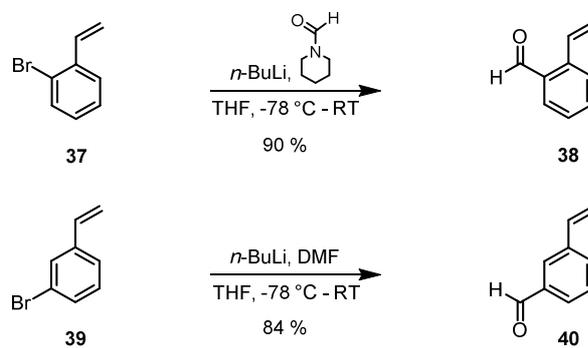
**Abbildung 19:** Links: Zeitabhängige Entwicklung (mm:ss) der Emission nach Zugabe von Propylendiamin (120 ppm (vol)) zu einer gepufferten Lösung (pH 11, c = 0.9 μM) von **21** (oben), **35** (Mitte) und **36** (unten). Rechts: Photographische Abbildungen gepufferten Lösungen (pH 11, c = 4.4 μM) von **21** (oben), **35** (Mitte) und **36** (unten) und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von Propylendiamin zur Bestimmung des Detektionslimits.

Insgesamt konnte mit Hilfe von drei aldehydfunktionalisierten DSBs **21**, **35** und **36** ein leistungsfähiges Sensorfeld konstruiert werden, das unter Einbeziehung des pH-Einflusses die Unterscheidung von Aminen mit bloßem Auge anhand ihrer Fluoreszenzantworten ermöglicht. Ein deutliches Signal wird bei Konzentrationen oberhalb 55 ppm generiert. Wird dieser Wert in Zusammenhang mit der kritischen Histaminkonzentration (500 ppm) gesetzt, ab der beim gesunden Menschen eine Fischvergiftung auftreten kann, so können Amine durch das beschriebene Sensorfeld mit ausreichender Sensitivität detektiert werden.<sup>[74]</sup>

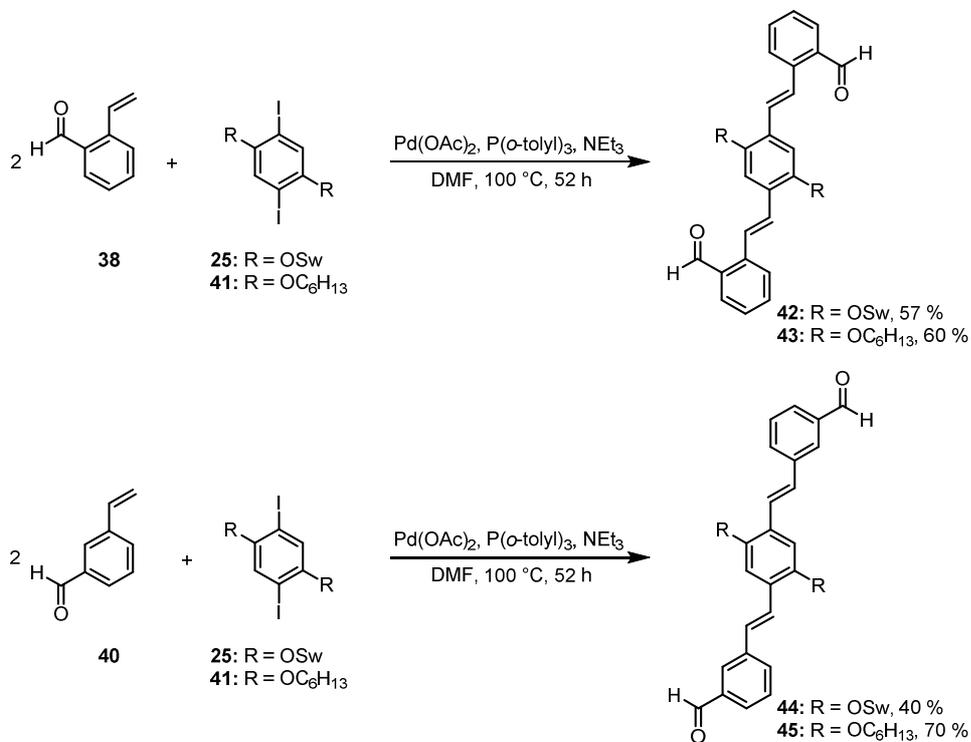
## 4.2 *Ortho*-, *meta*- und *para*-substituierte Dialdehyd-DSBs

### 4.2.1 Synthese

Die Synthese der wasserlöslichen Dialdehyde **42** und **44** mit Aldehydfunktionen in *ortho*- und *meta*-Stellung zur Styrylachse erfolgte analog zur Darstellung des Dialdehyds **21**. Dazu wurden die beiden Styrylbenzaldehyde **38** und **40** benötigt, welche nach einer literaturbekannten Vorschrift ausgehend von den entsprechenden Bromstyrolen **37** und **39** synthetisiert werden konnten (Schema 10).<sup>[75]</sup>



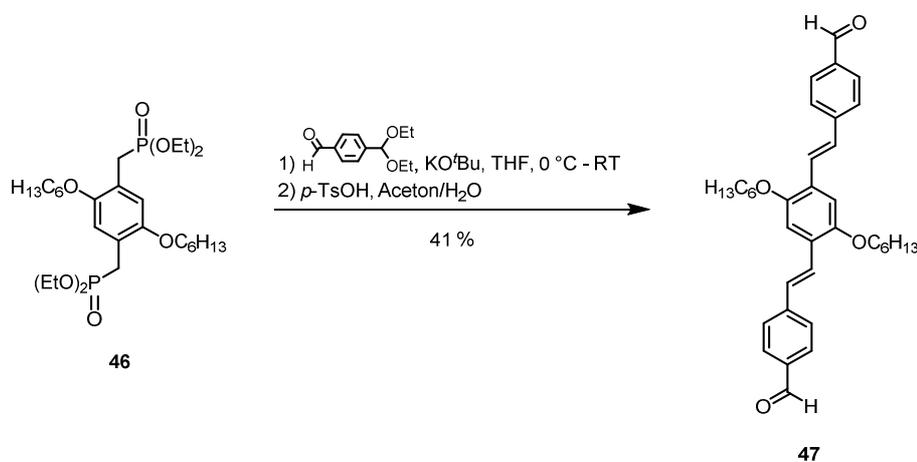
Schema 10: Darstellung der Styrolbausteine **38** und **40**.



Schema 11: Synthese der Dialdehyde **42-45** mit Aldehydfunktionen in *ortho*- und *meta*-Stellung zur Styrylachse.

Die Styrylbenzaldehyde **38** und **40** wurden in einer Heck-Reaktion mit dem Diiodid **25** umgesetzt, um die wasserlöslichen DSB-Derivate **42** und **44** in moderaten Ausbeuten zu erhalten. Zusätzlich wurden die organolöslichen Derivate **43** und **45** mit Hexyloxy-Seitenketten synthetisiert, die ebenfalls für den Einsatz in einem Sensorfeld benötigt werden.

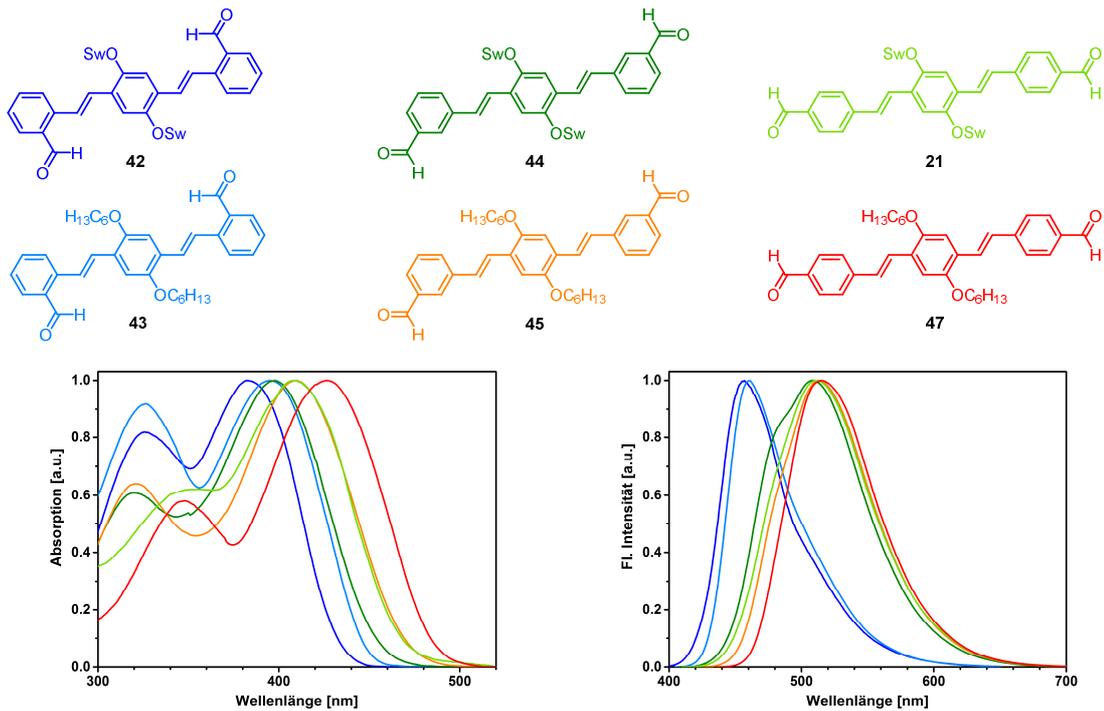
Zur Synthese des organolöslichen DSB-Derivats **47** mit Aldehydfunktionen in *para*-Stellung zur Styrylachse wurde eine Horner-Reaktion durchgeführt (Schema 12). Ausgehend vom Bisphosphonat **46** konnte das Zielmolekül nach Entschützung mit einer Ausbeute von 41 % isoliert werden.



**Schema 12:** Horner-Route zur Synthese des organolöslichen DSB-Derivats **47**.

#### 4.2.2 Photophysikalische Eigenschaften

Die photophysikalischen Eigenschaften der Verbindungen **21**, **42-45** und **47** wurden in Dichlormethan bestimmt, um die Daten der wasserlöslichen Verbindungen mit denen der organolöslichen Verbindungen vergleichen zu können (Abbildung 20). Bei einem Blick auf die Emissionsspektren fällt auf, dass die Emissionsmaxima der Verbindungen **42** und **43** mit Aldehydgruppen in *ortho*-Position zur Styrylachse im Vergleich zu denen der anderen Derivate deutlich hypsochrom verschoben sind. Aufgrund der Nähe der Aldehydgruppen zur Styrylachse wird vermutlich die Planarität des Fluorophors verringert. Dies führt zu einer geringeren Konjugation und der damit einhergehenden hypsochromen Verschiebung des Emissionsmaximums.



**Abbildung 20:** Absorptions- (links) und Emissionsspektren (rechts) von **21**, **42-45** und **47** in Dichlormethan.

In Tabelle 2 sind die optischen Eigenschaften der Verbindungen **42-45** und **47** in Dichlormethan zusammengefasst. Die Fluoreszenzquantenausbeuten nehmen von den in *para*-Stellung zur Styryl-achse substituierten über die *meta*-substituierten zu den *ortho*-substituierten Verbindungen ab.

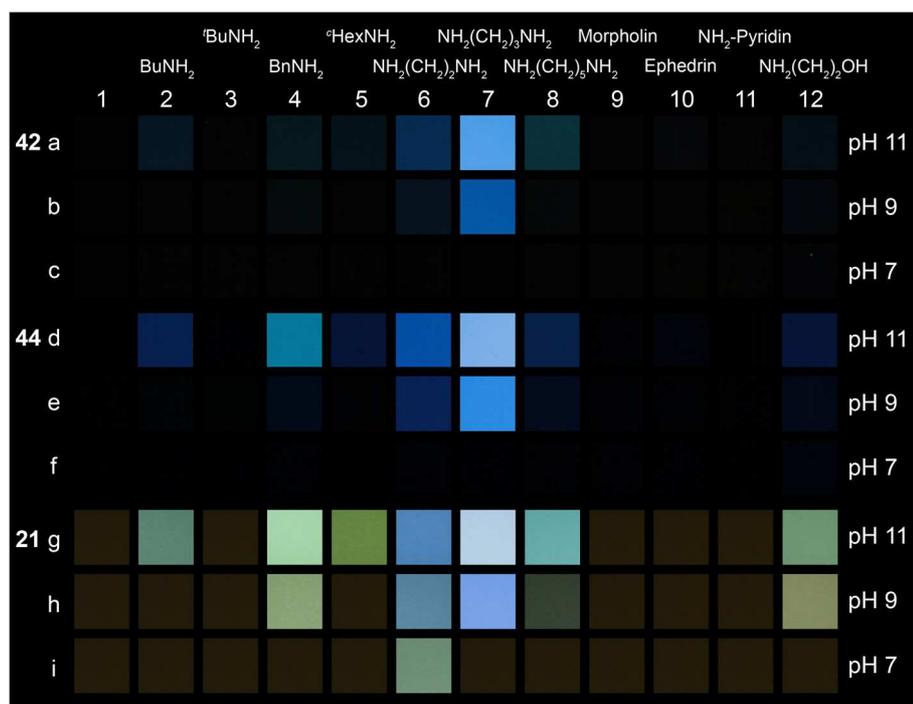
**Tabelle 2:** Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **42-45** und **47** in Dichlormethan.

DSB #	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max, \text{em}}$ (nm)	Stokes-Shift ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\Phi_f \pm 5$ (%)	$\tau_f$ (ns)
<b>42</b>	398	509	5479	41	1.6
<b>43</b>	410	514	4935	46	1.6
<b>44</b>	382	457	4296	57	2.3
<b>45</b>	395	461	3624	58	2.3
<b>47</b>	427	515	4002	73	1.7

### 4.2.3 Amin-Sensorik

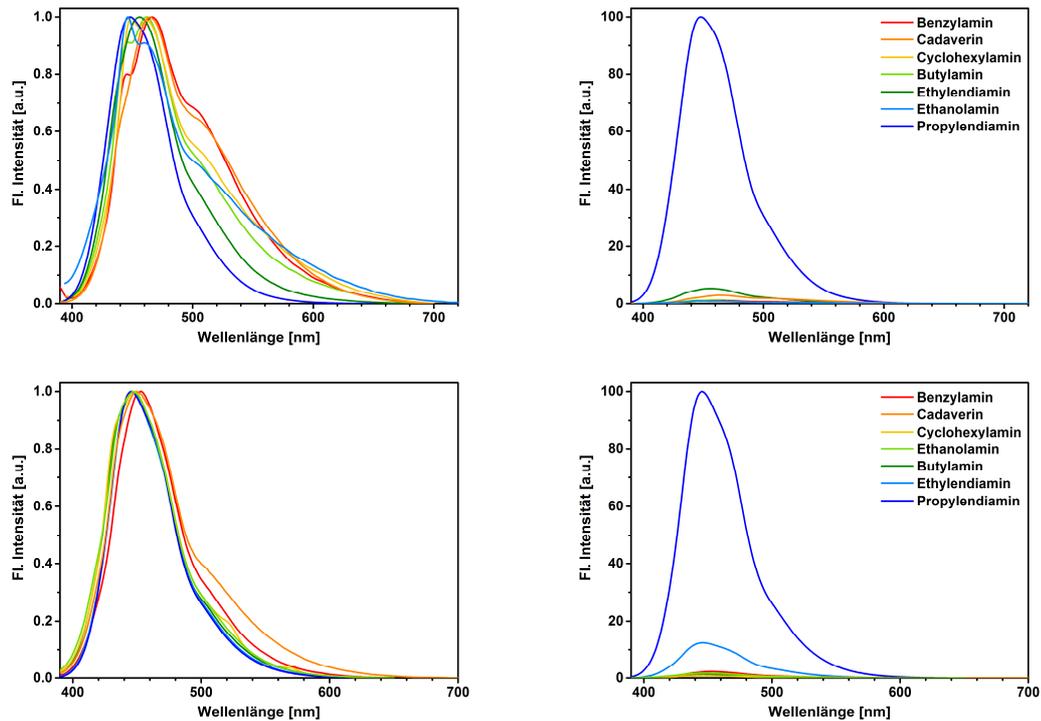
Zunächst wurde der Versuch unternommen, elf Amine mit Hilfe eines Sensorfelds aus den drei wasserlöslichen DSB-Dialdehyden **21**, **42** und **44** zu unterscheiden. Die wässrigen gepufferten Lösungen der Verbindungen **42** und **44** waren vor der Zugabe der Analyten nicht fluoreszent. Auch nach der Reaktion mit den im photographischen Panel angegebenen Aminen ist erkennbar, dass die Erhöhung der Fluoreszenzintensität bei diesen beiden Derivaten geringer ist als der bei **21** induzierte *turn-on*. Verbindung **42** weist eine gewisse Selektivität für Diamine auf und zeigt

lediglich in Gegenwart dieser signifikante Fluoreszenzantworten. Das DSB-Derivat **44** mit Aldehydsubstituenten in *meta*-Stellung zur Styrylachse reagiert hingegen auch mit primären Aminen unter Verstärkung der Fluoreszenzintensität und wenig differenzierter Blauverschiebung. Somit ist eine Differenzierung der Amine hauptsächlich anhand der Fluoreszenzantworten des Dialdehyds **21** durchführbar. Insgesamt erscheint eine Unterscheidung der Amine unter Betrachtung der Fluoreszenzantworten dieses Sensorfeldes nur eingeschränkt möglich zu sein (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **42** (a-c), **44** (d-f) und **21** (g-i) nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionsdauer von 1 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

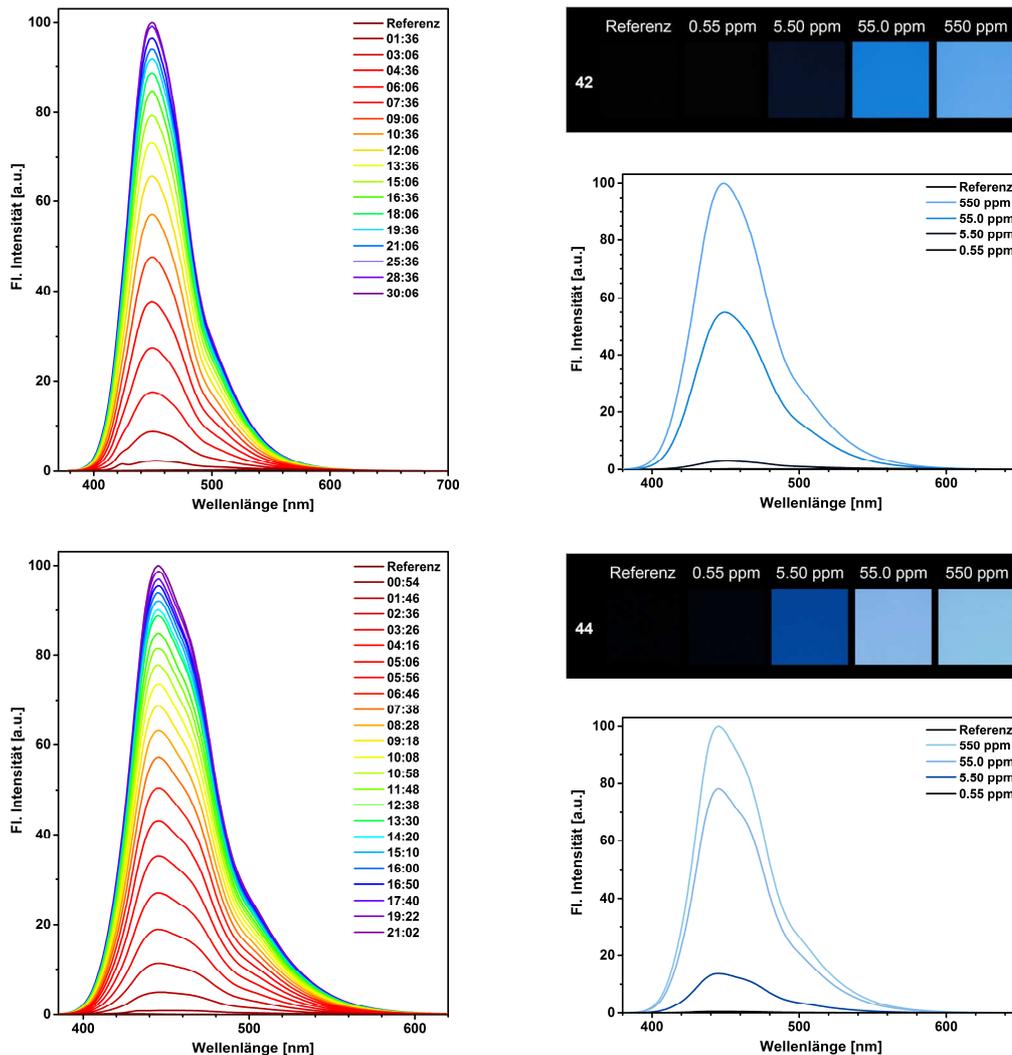
In Abbildung 22 sind die zugehörigen normierten und nicht-normierten Emissionsspektren dargestellt. Die Lage der Emissionsmaxima der beiden Verbindungen **42** und **44** in Anwesenheit von Aminen unterscheidet sich nur geringfügig. In beiden Fällen wird der deutlichste Anstieg der Fluoreszenzintensität durch Propylendiamin (7) induziert.



**Abbildung 22:** Normierte (links) und nicht-normierte Emissionsspektren (rechts) gepufferter Lösungen (pH 11) von **42** (oben) und **44** (unten) nach Zugabe verschiedener Amine.

Dies gab Anlass zur Quantifizierung der durch Propylendiamin hervorgerufenen Intensitätserhöhung. Dazu wurden in bestimmten Zeitabständen Fluoreszenzspektren aufgenommen, bis keine weitere Intensitätszunahme mehr feststellbar war. Dies war bei Verbindung **42** nach 30 min der Fall und bei DSB **44** nach 20 min (Abbildung 23). Demnach ist Verbindung **42** weniger reaktiv als der Dialdehyd **21** mit Aldehydgruppen in *para*-Position zur Styrylachse, während **44** eine vergleichbare Reaktivität zeigt. Bei der Ermittlung der Detektionsgrenze wurde ein analoges Verhalten festgestellt (Abbildung 23). DSB **42** erzeugt in Anwesenheit von 55 ppm (750  $\mu\text{M}$ ) Propylendiamin ein deutliches Signal und die sensitivere Verbindung **44** bereits bei einer Konzentration von 5.5 ppm (75  $\mu\text{M}$ ).

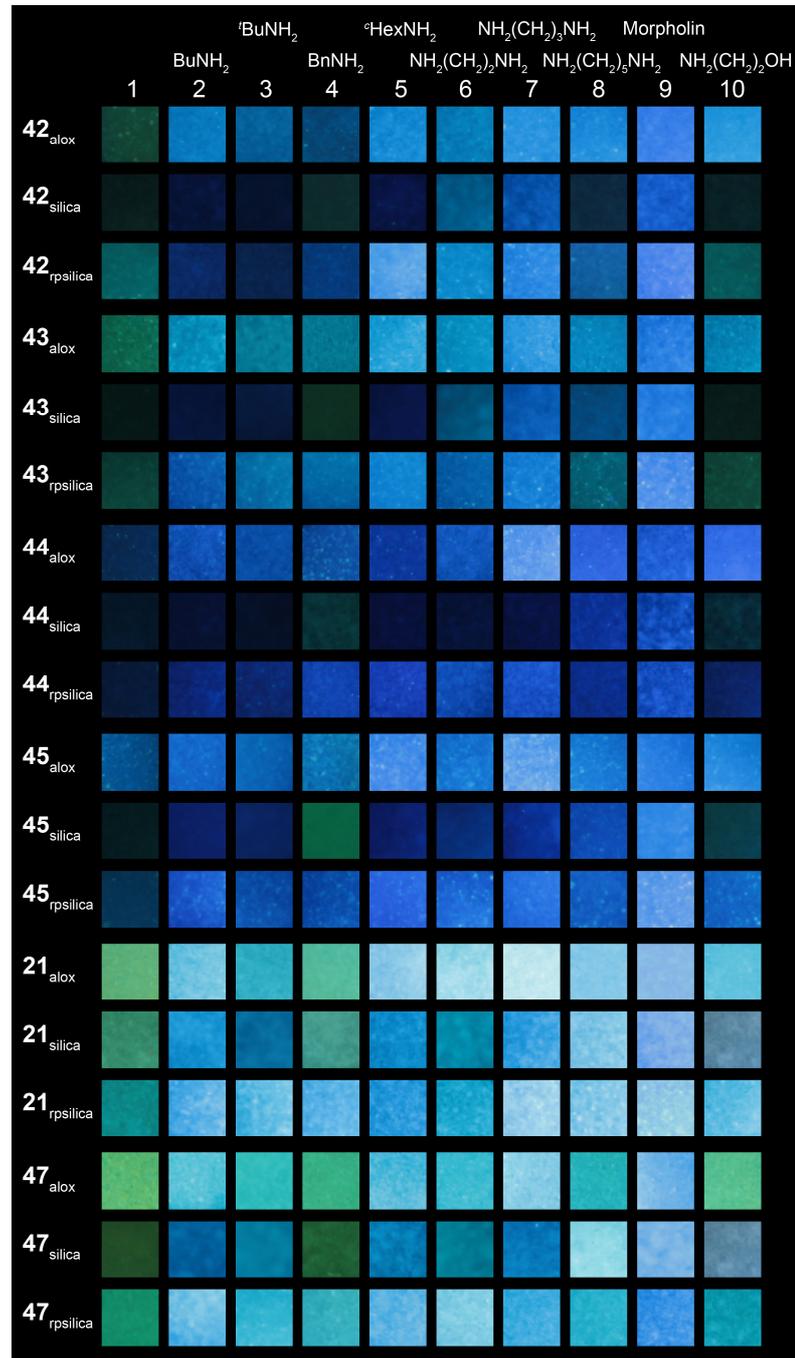
Um ein leistungsfähigeres Sensorfeld zu erhalten, das eine lösungsmittelfreie Detektion von Amindämpfen ermöglicht, wurden Lösungen der Sensormoleküle auf beschichtete Dünnschichtchromatographieplatten (DC-Platten) aufgesprüht. Dieses Verfahren zur Immobilisierung der DSBs ist leicht anwendbar und lässt darüber hinaus die Kombination der wasserlöslichen Fluorophore mit den organolöslichen zu.



**Abbildung 23:** Links: Zeitabhängige Entwicklung (mm:ss) der Emission nach Zugabe von Propylendiamin (120 ppm (vol)) zu einer gepufferten Lösung (pH 11,  $c = 0.9 \mu\text{M}$ ) von **42** (oben) und **44** (unten). Rechts: Photographische Abbildungen gepufferter Lösungen (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **42** (oben) und **44** (unten) und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von Propylendiamin zur Bestimmung des Detektionslimits.

Der Lösungsmiteleinfluss wird dabei durch die Wechselwirkung der DSB-Derivate mit der stationären Phase der DC-Platten ersetzt, was vermutlich signifikante Auswirkungen auf die in Anwesenheit von Amindämpfen generierten Fluoreszenzantworten hat. Durch die Verwendung von DC-Platten mit unterschiedlichen stationären Phasen kann ein weiterer zur Diskriminierung der Analyten beitragender Faktor in Sensorfelder eingebaut werden. In Abbildung 24 sind die Fluoreszenzantworten eines Sensorarrays dargestellt, das sechs verschiedene Fluorophore (**21**, **42-45** und **47**) umfasst, die auf DC-Platten mit drei unterschiedlichen stationären Phasen aufgesprüht wurden. Die mit Aluminiumoxid (Alox), Silicagel oder Umkehrphasen-Silicagel (RP-Silicagel) beschichteten DC-Platten wurden in Streifen geschnitten, sodass auf jedem Streifen alle sechs verwendeten Fluorophore enthalten war. Die Streifen wurden anschließend 20 h dem

Dampf der zu unterscheidenden flüchtigen Amine ausgesetzt. Im Anschluss erfolgte die Auswertung mittels Digitalphotographie.



**Abbildung 24:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von **21**, **42-45** und **47** auf Alox-, Silicagel- und RP-Silicagel-Platten nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen 2-10. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.1 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 5500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Obwohl das Sensorfeld für jedes Amin eine 18-dimensionale Antwort liefert, ist die Unterscheidung einiger Analyten auf Grundlage des optischen Eindrucks problematisch. Daher

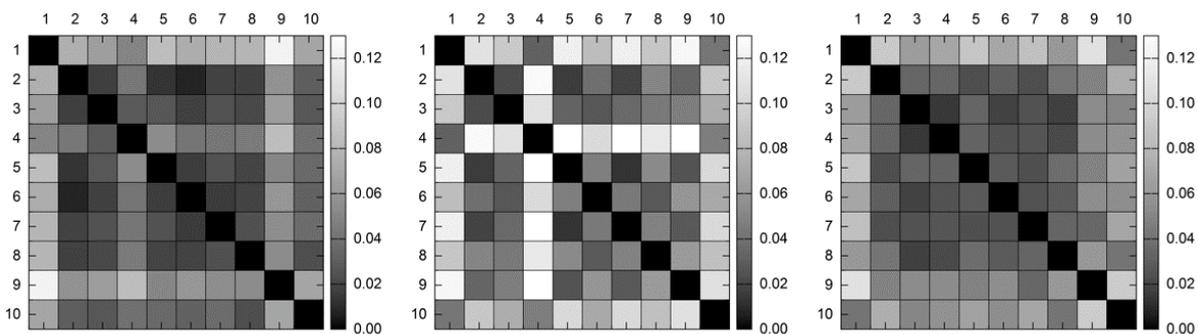
wurde ein statistisches Hilfsmittel zur Auswertung herangezogen: Aus den Rohdaten (RAW-Format) der digitalphotographischen Aufnahmen wurden die intensitätsunabhängigen Farbkoordinaten rg extrahiert und anschließend unter Verwendung der MANOVA-Statistik (MANOVA = *multivariate analysis of variance*) ausgewertet.<sup>[71],[76]</sup> Die Abweichungen der durch die Amine hervorgerufenen Antwortmuster wurden mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$\sigma_{m,n}(r, g) = \sqrt{\frac{\sum_{Fl}^{Fl} (r_n - r_m)^2 + (g_n - g_m)^2}{3 * n_{Fl}}}$$

(Gleichung 1)

$\sigma$  = Abweichung;  $r, g$  = Farbkoordinaten;  $n_{Fl}$  = Anzahl der Fluorophore;  $Fl$  = Fluorophor

Für jede verwendete Festphase wurde ein separates Autokorrelationsdiagramm<sup>iii</sup> der Fluoreszenzantworten erstellt (Abbildung 25), um feststellen zu können, welches der Trägermaterialien sich am besten zur erfolgreichen Unterscheidung der Analyten eignet. Bei einer guten Unterscheidbarkeit ergeben sich hohe Werte für die Abweichungen, was durch eine helle Färbung des entsprechenden Quadrats im Korrelationsdiagramm zum Ausdruck kommt.



**Abbildung 25:** Autokorrelationsdiagramme von digitalphotographischen Aufnahmen (RAW rg-Werte) der Fluorophore **21**, **42-45** und **47** auf Alox (links), Silicagel (Mitte) und RP-Silicagel (rechts) nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen. Wenn identische Farbinformationen korreliert werden, verschwindet die Abweichung  $\sigma_{m,n}$  (schwarze Quadrate auf der Diagonalen).

Silicagel erweist sich als das beste der drei verwendeten Trägermaterialien. Alle Amine können anhand des auf Silicagel immobilisierten Sensorfeldes unterschieden werden. Für einige Aminkombinationen ist die Abweichung jedoch gering: Butylamin (2) kann beispielsweise nur mäßig von *tert*-Butylamin (3) und Cyclohexylamin (5) differenziert werden. Bei allen drei Analyten handelt es sich um primäre Amine. Benzylamin (4) ist hingegen von allen anderen Aminen gut unterscheidbar.

<sup>iii</sup> Die Auswertung der photographischen Daten und die Erstellung der Autokorrelationsdiagramme erfolgte durch Jan Freudenberg, M.Sc.

---

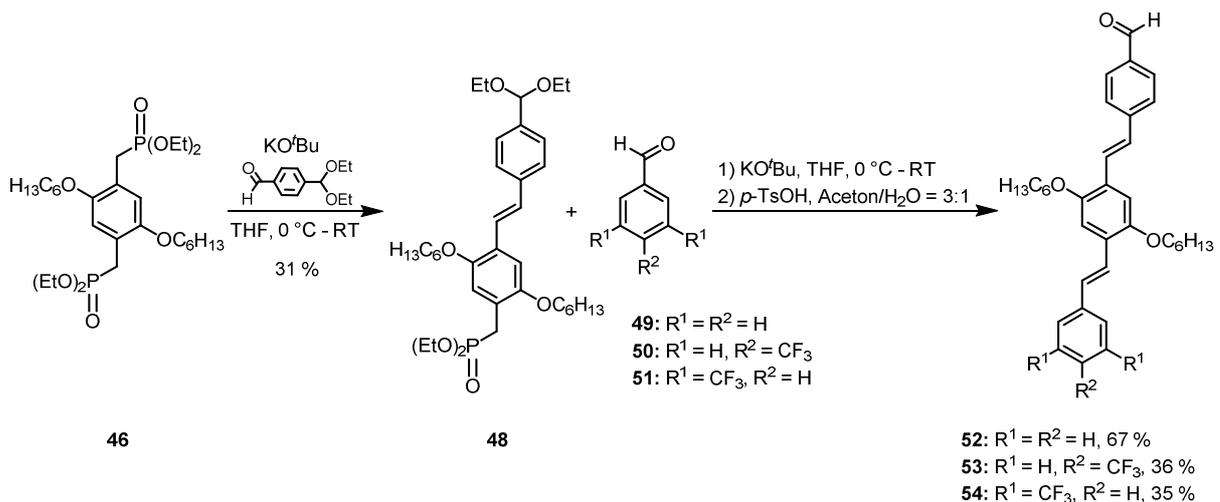
Insgesamt führte der Transfer des Sensorsystems von der Detektion in Lösung zu Festphasen-immobilisierten Sensorfeldern zu einer deutlichen Verbesserung und ermöglichte die Kombination von organolöslichen mit wasserlöslichen Einzelmolekülsensoren. Zusätzlich konnte Silicagel als brauchbarstes Trägermaterial identifiziert werden. Das Immobilisierungsverfahren ermöglicht die Erzeugung eines multidimensionalen fluoreszenten Fingerabdrucks der einzelnen Amine mit verhältnismäßig geringem experimentellem Aufwand.



## 4.3 Trifluormethylsubstituierte DSB-Derivate

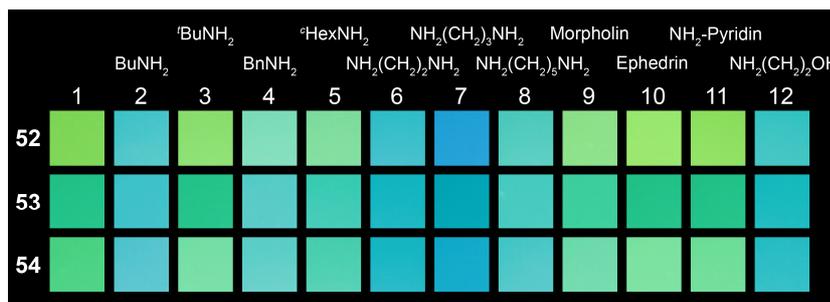
### 4.3.1 Organolösliche Derivate zur Abschätzung der Reaktivität

Aufgrund ihrer Akzeptoreigenschaften sollte die Einführung von Trifluormethyl-Substituenten in das DSB-Grundgerüst zu einer Erhöhung der Reaktivität aldehydsubstituierter DSB-Derivate gegenüber Aminien führen. Dies wurde zunächst an möglichst einfach darstellbaren organolöslichen Derivaten untersucht. Die asymmetrischen DSB-Derivate **52-54** konnten ausgehend von Bisphosphonat **46** durch zwei konsekutive Horner-Reaktionen und anschließende Entschützung erhalten werden (Schema 13). Die Ausbeuten der beiden trifluormethylsubstituierten Verbindungen **53** und **54** waren dabei deutlich geringer als die des zu Vergleichszwecken synthetisierten Derivats **52**, was vermutlich auf Nebenreaktionen der Trifluormethylgruppen zurückzuführen ist.



**Schema 13:** Synthese der Monoaldehyde **52-54** durch zwei konsekutive Horner-Reaktionen und anschließende Entschützung.

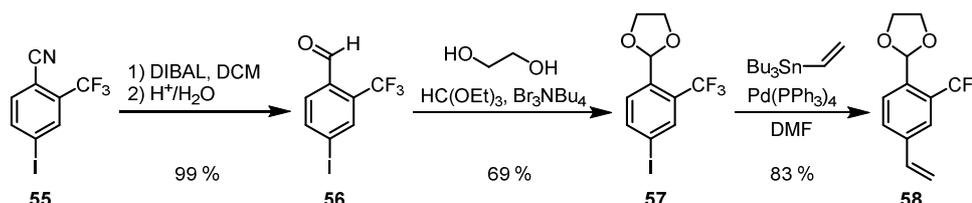
Bei einem Vergleich der Reaktivität von Lösungen der Monoaldehyde in Dichlormethan nach Zugabe von Aminien konnte bei den beiden trifluormethylsubstituierten Verbindungen **53** und **54** keine Reaktivitätssteigerung gegenüber Verbindung **52** festgestellt werden. Womöglich ist die Entfernung der  $\text{CF}_3$ -Gruppen zur Aldehydfunktion zu groß. Die aktivsten Analyten Ethylen- und Propylendiamin generierten bei allen drei Sensormolekülen nach drei Stunden erste visuell wahrnehmbare Signale. Nach 24 h waren auch die Fluoreszenzantworten der übrigen Amine zu erkennen (Abbildung 26). Die Fluoreszenzantworten der DSB-Derivate **52-54** unterscheiden sich trotz ihrer unterschiedlichen Substitutionsmuster kaum.



**Abbildung 26:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von Lösungen (DCM,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) der Fluorophore **52-54** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionszeit von 24 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

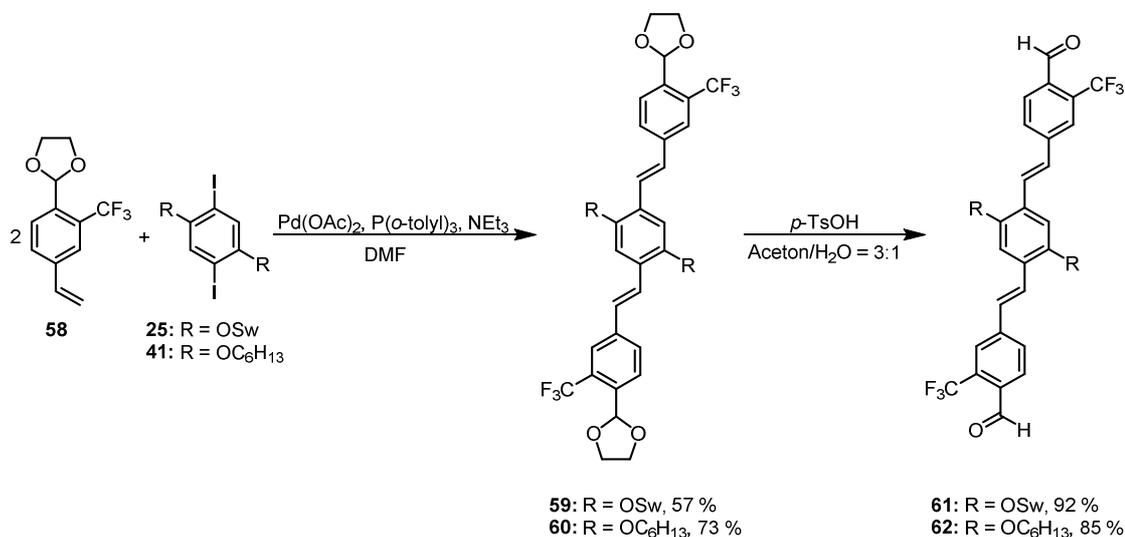
### 4.3.2 Einführung von $\text{CF}_3$ -Gruppen in Nachbarschaft zur Aldehydfunktion

Da die Substitution mit Trifluormethylgruppen an dem der Aldehydfunktion gegenüberliegenden terminalen Benzolring nicht zu einer Erhöhung der Reaktivität von aldehydsubstituierten DSB-Derivaten führte, wurde eine Syntheseroute entwickelt, die die Einführung einer Trifluormethylgruppe in Nachbarschaft zur Aldehydfunktion ermöglicht. Das für die Heck-Kupplung benötigte Styrolderivat **58** konnte mit einer Gesamtausbeute von 57 % über drei Stufen dargestellt werden (Schema 14). Im ersten Syntheseschritt wurde 4-Iod-2-(trifluormethyl)benzonnitril (**55**) unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) als Reduktionsmittel reduziert. Nach saurer Aufarbeitung konnte der Aldehyd **56** quantitativ isoliert werden. Die anschließende Schützung als Acetal unter milden Reaktionsbedingungen erfolgte analog einer literaturbekannten Vorschrift.<sup>[77],[78]</sup> Mittels einer Stille-Kupplung wurde schließlich das Iodid **57** unter Einsatz von Tributylvinylstannan und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator in das entsprechende Styrolderivat **58** überführt.



**Schema 14:** Synthese des Styrolderivats **58**.

Nach Umsetzung des Styrolderivats **58** mit den Diiodiden **25** und **41** in einer Heck-Reaktion und anschließender Entschützung konnten der wasserlösliche Dialdehyd **61** und sein organolösliches Pendant **62** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 15).



**Schema 15:** Synthese des wasserlöslichen DSB-Derivats **61** und seines organolöslichen Pendant **62**.

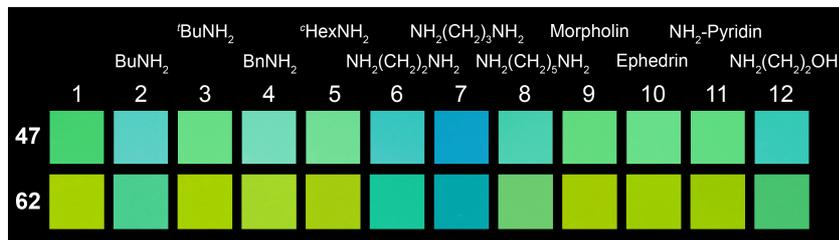
### 4.3.3 Photophysikalische Eigenschaften

Erwartungsgemäß sind die in Dichlormethan gemessenen Absorptions- und Emissionsmaxima von **61** ( $\lambda_{\text{max, abs}} = 420 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{max, em}} = 534 \text{ nm}$ ) und **62** ( $\lambda_{\text{max, abs}} = 435 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{max, em}} = 536 \text{ nm}$ ) im Vergleich zu denen der analogen Derivate ohne Trifluormethyl-Substituenten **21** ( $\lambda_{\text{max, abs}} = 409 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{max, em}} = 511 \text{ nm}$ ) und **47** ( $\lambda_{\text{max, abs}} = 427 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{max, em}} = 515 \text{ nm}$ ) bathochrom verschoben. Dies ist auf die geringere Elektronendichte innerhalb des Chromophors zurückzuführen. Die Fluoreszenzquantenausbeuten von **61** und **62** (73 und 74 %) in Dichlormethan sind vergleichbar mit den Werten von **21** und **47** (77 und 73 %). Aufgrund der sehr geringen Fluoreszenz von **61** in Wasser konnte kein Emissionsspektrum in diesem Medium erhalten werden.

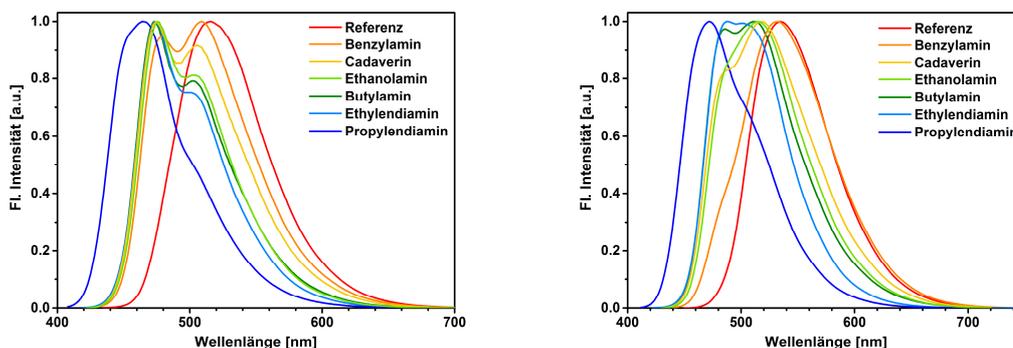
### 4.3.4 Erkennung von Aminen

Zunächst wurden die Fähigkeiten der organolöslichen DSB-Derivate **47** und **62** zur Erkennung von Aminen in Dichlormethan verglichen. Obwohl die Reaktionszeit auf 24 h verlängert wurde, war in Anwesenheit von Cyclohexylamin (5) bei beiden Fluorophoren keine Fluoreszenzänderung wahrnehmbar (Abbildung 27). Die Fluoreszenzantworten des trifluormethylsubstituierten

Derivats **62** sind gegenüber denen von **47** insgesamt rotverschoben, was auch aus den entsprechenden normierten Emissionsspektren ersichtlich ist (Abbildung 28).

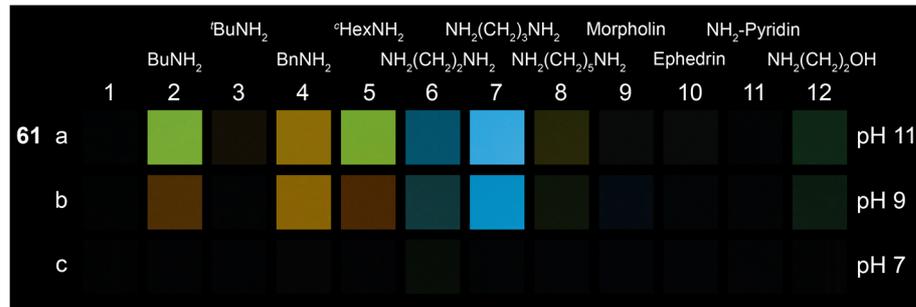


**Abbildung 27:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von Lösungen (DCM,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) der Fluorophore **47** und **62** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionszeit von 24 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).



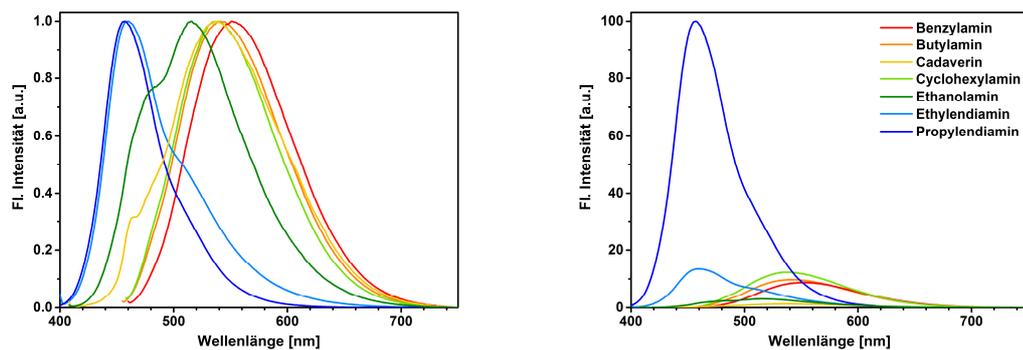
**Abbildung 28:** Normierte Emissionsspektren der Lösungen (DCM) von **47** (links) und **62** (rechts) nach Zugabe verschiedener Amine.

Zur Durchführung der Sensorikexperimente mit der wasserlöslichen Verbindung **61** wurde auf drei Pufferlösungen der pH-Werte 7, 9 und 11 zurückgegriffen. In basischer, gepufferter Lösung verläuft die Reaktion mit den zu unterscheidenden Aminen erwartungsgemäß deutlich schneller als in Dichlormethan. Somit konnten die pH-abhängigen Fluoreszenzantworten von Verbindung **61** nach einstündiger Reaktionszeit mittels Digitalphotographie erfasst werden (Abbildung 29).



**Abbildung 29:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **61** (a-c) nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionsdauer von 1 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethyldiamin, 7) Propyldiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.1 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

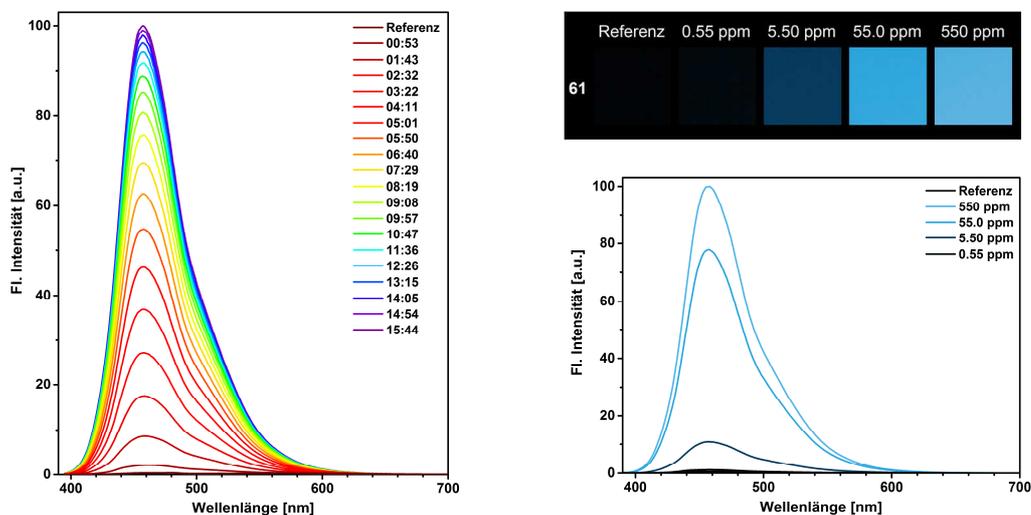
Die Fluoreszenzantworten sind insgesamt von geringerer Intensität als die durch den Dialdehyd **21** generierten Signale, dessen Grundgerüst keine Trifluormethyl-Substituenten enthält. Daher wurde für die digitalphotographischen Aufnahmen der Lösungen von DSB **61** eine längere Belichtungszeit gewählt (0.1 sek). Verbindung **61** generiert in Gegenwart verschiedener Amine gut differenzierbare Fluoreszenzantworten. Bei einem Blick auf das photographische Panel (Abbildung 29) fällt besonders auf, dass die durch Benzylamin (4) bei pH 11 hervorgerufene Fluoreszenzantwort im Vergleich zu den restlichen deutlich bathochrom verschoben ist. In Gegenwart von Cadaverin (8) wird überraschenderweise ein sehr schwaches Signal generiert. Die Emissionsspektren bestätigen diese Eindrücke (Abbildung 30).



**Abbildung 30:** Normierte (links) und nicht-normierte Emissionsspektren (rechts) gepufferter Lösungen (pH 11) von **61** nach Zugabe verschiedener Amine.

Die zeitabhängige Verfolgung der Reaktion von **61** in Gegenwart des Modellanalyten Propyldiamin ist in Abbildung 31 dargestellt und zeigt, dass die Einführung von Trifluormethyl-Substituenten in Nachbarschaft zu den Aldehydfunktionen zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führt. Die Sensitivität von **61** ist hingegen vergleichbar mit der des Dialdehyds **21**,

welcher keine Trifluormethyl-Substituenten enthält. Ein mit dem bloßen Auge erkennbares Signal erscheint in Gegenwart von 5.5 ppm ( $c = 75 \mu\text{M}$ ) Propylendiamin. Bei einer Erhöhung der Konzentration auf 550 ppm nimmt die Signalintensität signifikant zu.



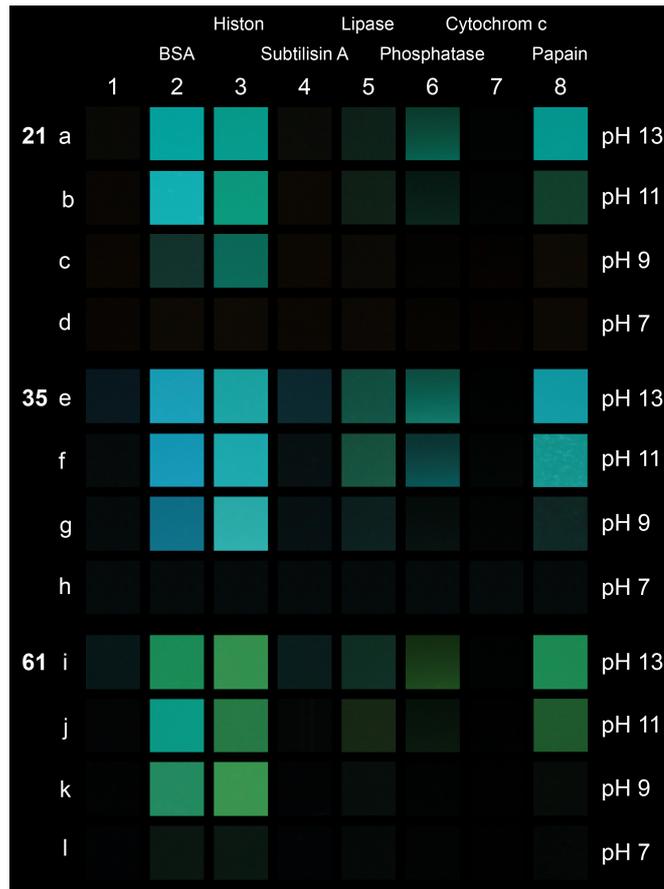
**Abbildung 31:** Links: Zeitabhängige Entwicklung (mm:ss) der Emission nach Zugabe von Propylendiamin (120 ppm (vol)) zu einer gepufferten Lösung (pH 11,  $c = 0.9 \mu\text{M}$ ) von **61**. Rechts: Photographische Abbildungen gepufferter Lösungen (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **61** und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von Propylendiamin zur Bestimmung des Detektionslimits.

Durch die Einführung von Trifluormethyl-Substituenten in Nachbarschaft zu den Aldehydgruppen konnte die Reaktivität des Dialdehyds **21** erhöht werden. Zudem generiert **61** gut differenzierbare Fluoreszenzantworten, die im Vergleich zu denen des Dialdehyds deutlich bathochrom verschoben sind. Somit konnte eine optimierte wasserlösliche Verbindung zur Detektion von Aminen mittels Sensorfeldern synthetisiert werden, die in Kombination mit weiteren DSB-Derivaten ein großes Differenzierungspotential aufweist.

## 4.4 Unterscheidung von Proteinen

Die drei wasserlöslichen DSB-Derivate **21**, **35** und **61** konnten bei der Unterscheidung von Aminen als besonders leistungsfähige Aldehyd-Derivate identifiziert werden, welche sich als sehr reaktiv erwiesen und leicht differenzierbare Signale generierten. Des Weiteren verfügen die ausgewählten Verbindungen über unterschiedliche elektronische Eigenschaften, was die Differenzierung von komplexeren Analyten begünstigen sollte. Verbindung **21** zeigte gegenüber Aminosäuren eine eingeschränkte Reaktivität. Lediglich die Anwesenheit von Cystein und Lysin rief bei basischem pH-Wert signifikante Fluoreszenzantworten hervor, die durch Bildung von N,S-Aminalen und Iminen mit den funktionellen Aminosäure-Seitenketten induziert werden.<sup>[10]</sup> Diese Ergebnisse führten zu der Fragestellung, ob ein Sensorfeld, bestehend aus drei wasserlöslichen DSB-Derivaten **21**, **35** und **61**, ebenfalls zur Unterscheidung von Proteinen geeignet ist. Die Detektion von Proteinen in Körpersekreten wie Blutserum und Urin spielt eine wichtige Rolle bei der Feststellung von Krankheitsstadien und würde neue Perspektiven zur Anwendung DSB-basierter Sensorfelder eröffnen.<sup>[79]</sup>

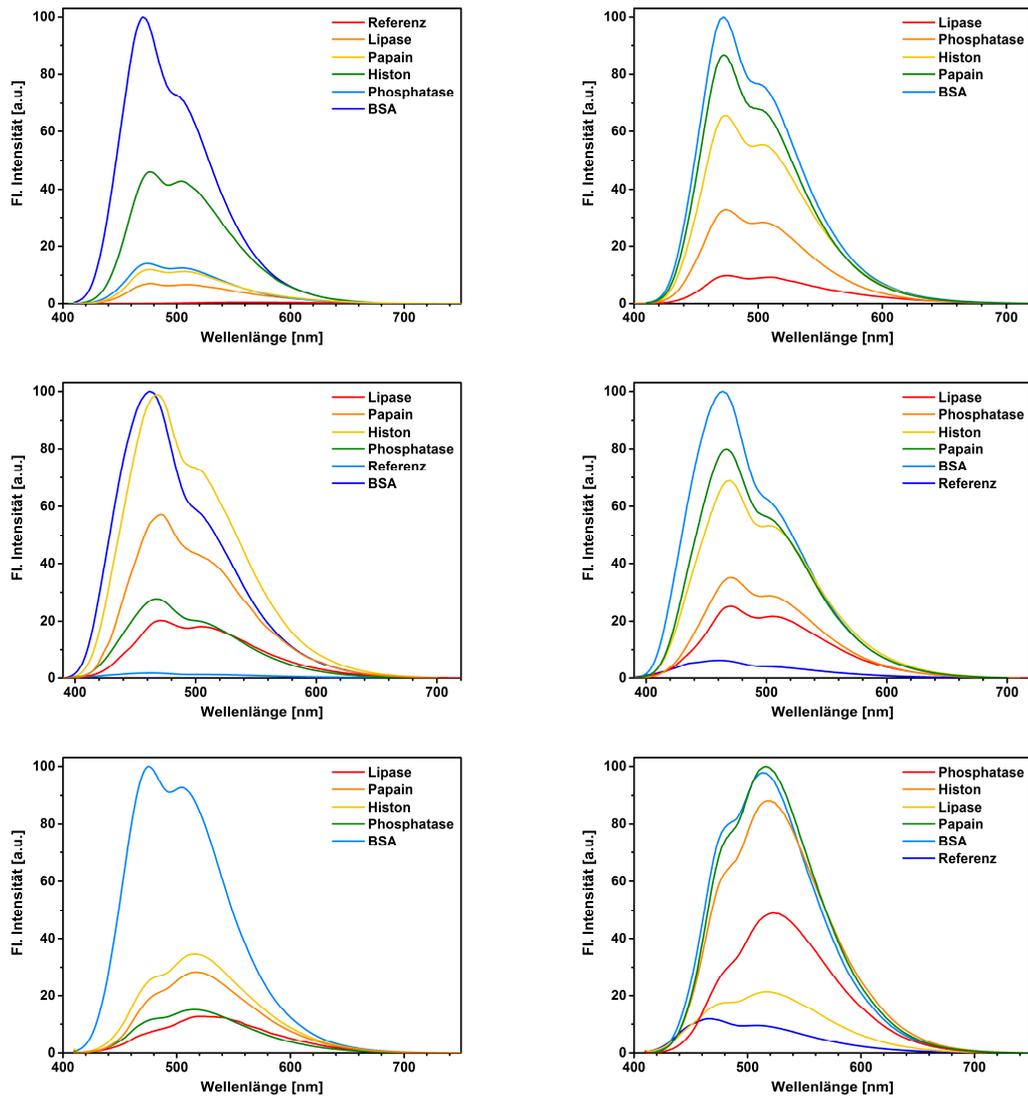
In einem ersten Versuch wurden gepufferte Lösungen (pH 7, 9, 11, 13) der DSBs **21**, **35** und **61** mit sieben verschiedenen wasserlöslichen Proteinen versetzt und die Fluoreszenzantworten nach einstündiger Reaktionszeit digitalphotographisch festgehalten. Bei neutralem pH-Wert werden keine Signale generiert. Ab einem pH-Wert von 9 induzieren Rinderserumalbumin (*bovine serum albumin*, BSA) (2) und Histon (3) signifikante Antworten, und bei pH 13 rufen alle zugegebenen Proteine, mit Ausnahme von Cytochrom c (7), visuell wahrnehmbare Blauverschiebungen und Intensitätszunahmen hervor. Alle Proteine können unter Einbeziehung der pH-abhängigen Farbänderungen als zusätzlicher diskriminierender Faktor anhand des photographischen Panels (Abbildung 32) unterschieden werden. Auch die entsprechenden Emissionsspektren erlauben die Diskriminierung der Proteine. Jedoch sind die Verschiebungen der Emissionsmaxima zueinander eher gering, d. h. die Unterschiede liegen hauptsächlich in der Fluoreszenzintensität (Abbildung 33). BSA (2) ruft konsequent die größte Intensitätszunahme hervor, gefolgt von Histon (3). Daher wurde die geringstmögliche BSA-Konzentration, die zu einem optisch wahrnehmbaren Signal führt, bestimmt. Dazu wurden gepufferte Lösungen der Fluorophore **21**, **35** und **61** (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) unterschiedlichen BSA-Konzentrationen ausgesetzt.



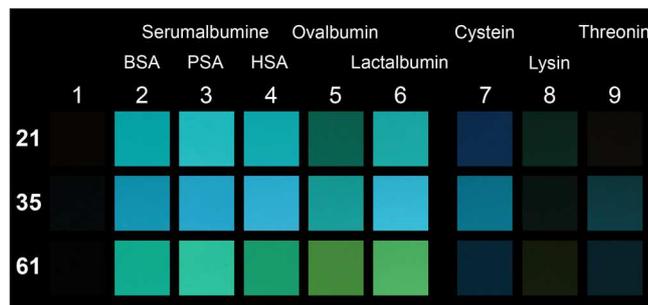
**Abbildung 32:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **21** (a-d), **35** (e-h) und **61** (i-l) nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Proteine und einer Reaktionszeit von 1 h. 1) Referenz, 2) BSA, 3) Histon, 4) Subtilisin A, 5) Lipase, 6) Phosphatase, 7) Cytochrom c, 8) Papain. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.1 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Bereits bei einer Konzentration von  $25 \text{ mg L}^{-1}$  wird eine Farbveränderung unter Bestrahlung mit einer UV-Lampe ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ) sichtbar. Demnach ist die Sensitivität des Sensorfeldes ausreichend für die Detektion von Albuminen in Blutserum ( $c = 35 - 55 \text{ g L}^{-1}$ ) und Urin ( $c = 30 \text{ mg L}^{-1}$ ).<sup>[80]</sup> Oberhalb einer Proteinkonzentration von  $250 \text{ mg L}^{-1}$  kommt es zu keiner weiteren Änderung der Fluoreszenz.

Bei pH-Werten von 11 oder 13 liegen Proteine nicht in ihrem ursprünglichen Zustand, sondern denaturiert vor. BSA enthält 35 Cystein-Seitenketten, die mit den Aldehyden reagieren können.<sup>[81]</sup> Die Dialdehyde **21** und **61** könnten zu Quervernetzung zwischen zwei oder mehreren Proteinketten führen. Abbildung 34 zeigt, dass sich die Reaktivitäten von Proteinen und Aminosäuren gegenüber den eingesetzten DSB-Derivaten grundlegend unterscheiden.



**Abbildung 33:** Nicht-normierte Emissionsspektren gepufferter Lösungen von **21** (oben), **35** (Mitte) und **61** (unten) bei pH 11 (links) und pH 13 (rechts) nach Zugabe verschiedener Proteine.

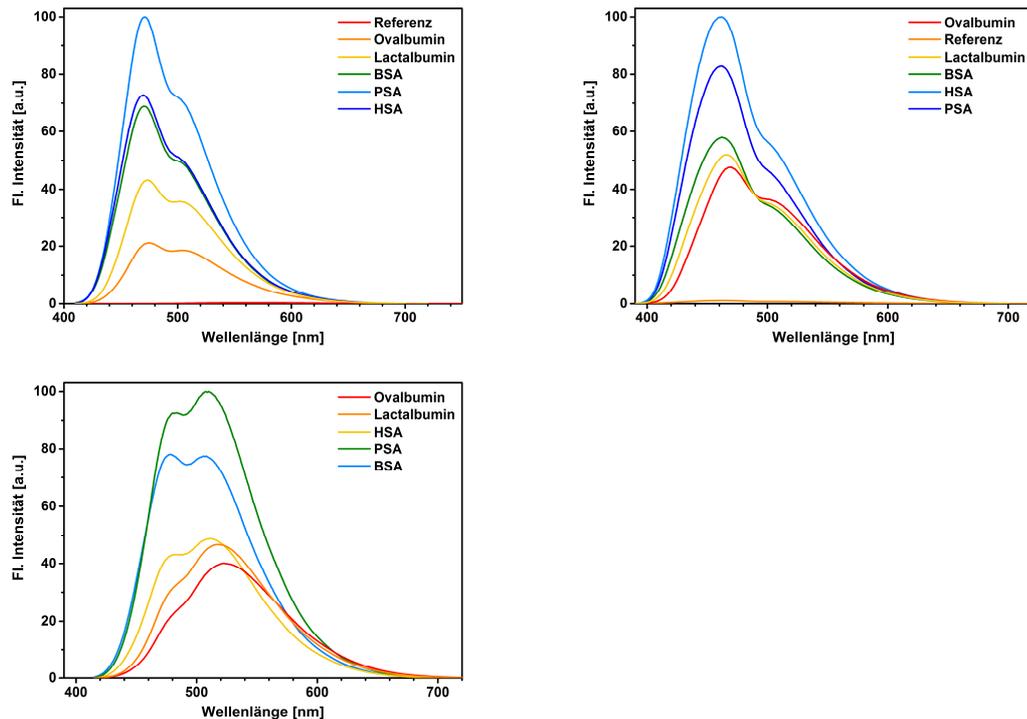


**Abbildung 34:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **21**, **35** und **61** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Albumine bzw. Aminosäuren und einer Reaktionszeit von 1 h. 1) Referenz, 2) BSA, 3) PSA, 4) HSA, 5) Ovalbumin, 6) Lactalbumin, 7) Cystein, 8) Lysin, 9) Threonin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.1 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

#### 4.4.1 Unterscheidung von Albuminen

Eine besondere Herausforderung für nicht-spezifische Sensorfelder ist die Unterscheidung strukturell eng verwandter Analyte, wie zum Beispiel die Mitglieder einer Proteinfamilie. Da sich BSA in den vorangehenden Versuchen als Modellanalyt herausstellte und die Albumine eine leicht isolierbare und daher kostengünstige Proteinfamilie sind, bietet sich deren Unterscheidung zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit des hier vorgestellten Sensorsystems an.

Die Reaktion von Rinder-, Schweine- (PSA) und Humanserumalbumin (HSA), sowie Ovalbumin und Lactalbumin mit **21**, **35** und **61** führt in allen fünf Fällen zu einer Erhöhung der Fluoreszenzintensität. Während die Fluoreszenzantworten des Sensorfeldes auf BSA, PSA, HSA und Lactalbumin sehr ähnlich ausfallen, induziert Ovalbumin ein davon deutlich unterscheidbares Signal (Abbildung 34). Die Serumalbumine umfassen ca. 600 Aminosäuren, Ovalbumin besteht aus 386 und Lactalbumin aus nur 142 Aminosäuren.<sup>[82]</sup> Der prozentuale Anteil hydrophober Seitenketten in BSA beträgt 36.9 %, in PSA 38.0 %, in HSA 38.6 %, in Ovalbumin 44.8 % und in Lactalbumin 39.4 %.<sup>[83]</sup> Folglich sind die Unterschiede diesbezüglich gering und sollten im denaturierten Zustand der Proteine keinen großen Einfluss auf die Signalgenerierung haben. Interessanter ist in diesem Zusammenhang der Cysteinanteil der untersuchten Albumine, die als cysteinreiche Proteine gelten. In BSA, PSA und HSA sind 5.8 % aller Aminosäuren Cysteine. Der prozentuale Anteil in Lactalbumin beträgt 5.6 % und Ovalbumin weist mit 3.5 % den geringsten Cysteinanteil auf.<sup>[83],[84]</sup> Die Fluoreszenzantwort von Ovalbumin ist im Vergleich zu den Signalen der übrigen Albumine bathochrom verschoben. Vermutlich kommt es mangels einer ausreichenden Anzahl an Cystein-Seitenketten zur Iminbildung mit Lysinresten, deren Emission im Vergleich zu den mit Cystein gebildeten Thioaminalen rotverschoben ist. Abbildung 35 zeigt die nicht-normierten Emissionsspektren, die zu den in Abbildung 34 dargestellten Photographien gehören. Auch hier sind die Rotverschiebung und die geringere Intensität von Ovalbumin im Vergleich zu den Serumalbuminen erkennbar.



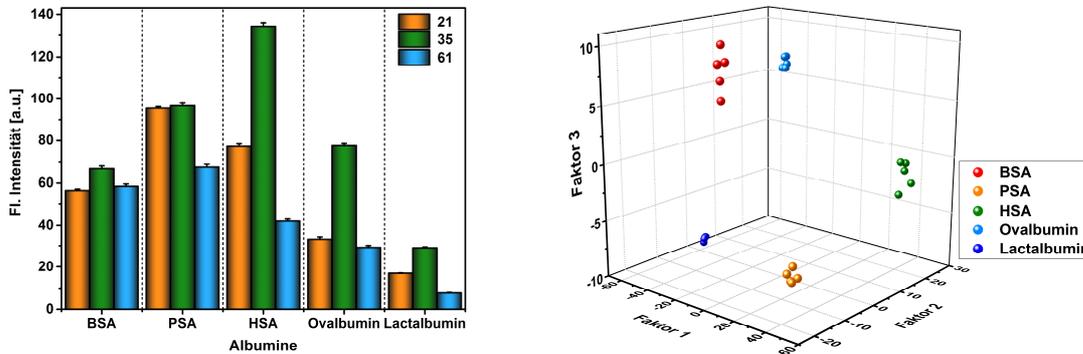
**Abbildung 35:** Nicht-normierte Emissionsspektren gepufferter Lösungen (pH 11) von **21** (oben links), **35** (oben rechts) und **61** (unten links) nach Zugabe verschiedener Albumine.

#### 4.4.1.1 Lineare Diskriminanzanalyse (LDA)

Da die Unterscheidung der Albumine anhand des visuellen Eindrucks nicht möglich erschien, wurde auf ein statistisches Klassifizierungsverfahren zurückgegriffen. Mittels linearer Diskriminanzanalyse (LDA) war eine Differenzierung aller Analyten, einschließlich der strukturell sehr ähnlichen Serumalbumine, möglich.

Zur Erfassung der für die LDA benötigten Daten wurden nach einstündiger Reaktionszeit der gepufferten Lösungen (pH 11) von **21**, **35** und **61** mit den Albuminen Fluoreszenzspektren aufgenommen. Die Absorptions- und Emissionsspektren der Fluorophor-Albumin-Kombinationen erstrecken sich über einen ähnlichen Wellenlängenbereich, was eine Anregung bei der gleichen Wellenlänge (380 nm) und das Ablesen der Fluoreszenzintensität bei einer festen Wellenlänge (495 nm) ermöglicht. Vor der Messung der Fluoreszenzspektren wurde die Konzentration der Reaktionslösungen durch Verdünnung mit Pufferlösung auf einen Standardwert der Absorption ( $A_{280} = 0.038$ ) eingestellt. Um die Eigenfluoreszenz der eingesetzten DSB-Derivate von den Fluoreszenzantworten abziehen zu können, wurden von den gepufferten Lösungen der DSBs noch einmal Emissionsspektren bei gleicher Konzentration in Abwesenheit der Analyten gemessen. Diese Vorgehensweise wurde für jede DSB-Albumin-Kombination fünf Mal wiederholt, um eine

Trainingsmatrix (3 DSBs x 5 Albumine x 5 Wiederholungen) zu erhalten. Die Fingerabdrücke der Analyten aus der Trainingsmatrix wurden im Zuge der LDA in kanonische Faktoren umgewandelt, die in fünf Gruppen eingeteilt wurden (eine für jedes Albumin, Abbildung 36). Die 25 Trainingsfälle (5 Albumine x 5 Wiederholungen) konnten zu 100 % der richtigen Gruppe zugewiesen werden.



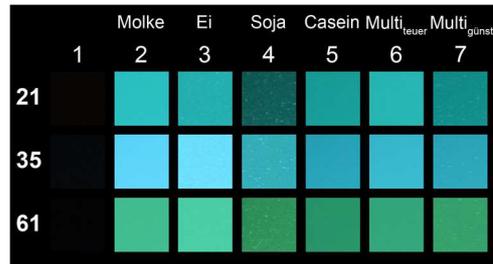
**Abbildung 36:** Links: Fluoreszenzantworten des aus **21**, **35** und **61** bestehenden Sensorfeldes in Gegenwart fünf verschiedener Albumine. Rechts: Kanonisches Modell für die ersten drei Faktoren der vereinfachten Signalmuster des aus **21**, **35** und **61** bestehenden Sensorfeldes in Anwesenheit fünf verschiedener Albumine.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit des Experiments wurden 18 unbekannte Albuminproben mittels LDA analysiert. Die neuen Fälle konnten anhand ihrer Mahalanobis-Abstände den aus der Trainingsmatrix erhaltenen Gruppen fehlerfrei zugewiesen werden. Dieses Ergebnis unterstreicht die Leistungsfähigkeit des konstruierten Sensorfeldes hinsichtlich der Unterscheidung von strukturell eng verwandten Analyten.

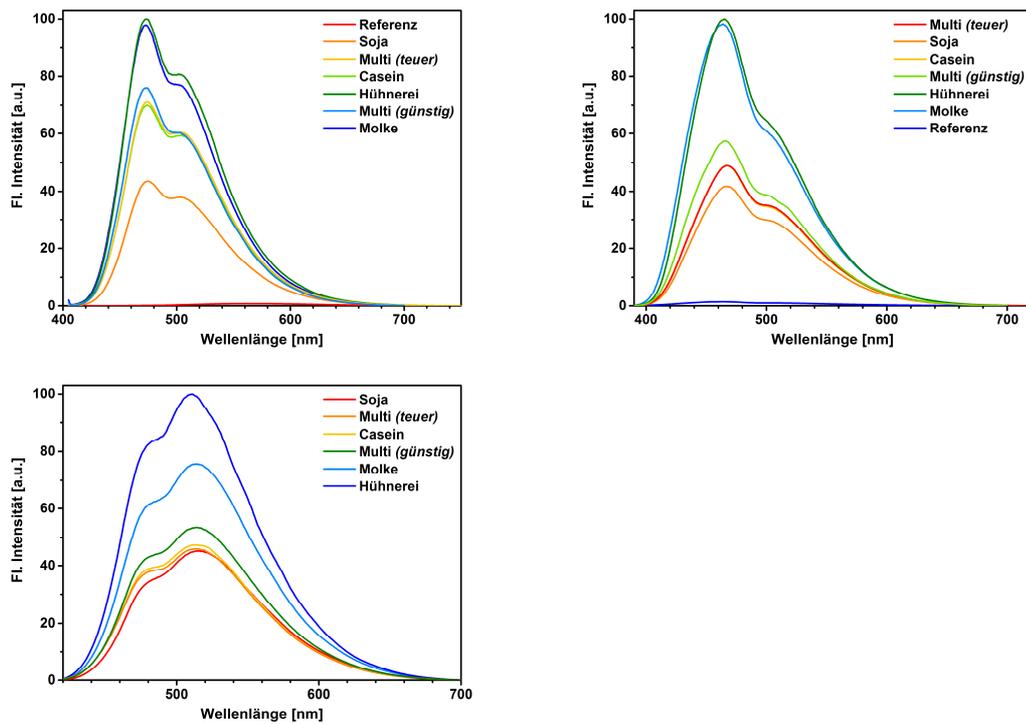
#### 4.4.2 Unterscheidung von Protein-Shakes

Eine nützliche Anwendung von Sensorfeldern ist die Unterscheidung komplexer Gemische. In diesem Zusammenhang bieten sich kommerziell erhältliche Eiweiß-Shakes als leicht zugängliche Analyte mit Alltagsbezug an. Für das Experiment wurden jeweils ein Shake auf der Basis von Molkenprotein, Hühnereiweiß, Sojaprotein und Casein, sowie zwei Multikomponenten-Shakes ausgewählt. Bei letzteren wurden ein teures Markenprodukt und ein kostengünstiges Produkt getestet. Abbildung 37 zeigt Digitalphotographien der Fluoreszenzantworten gepufferter Lösungen (pH 11) von **21**, **35** und **61** nach Exposition mit den Protein-Shakes. Mit bloßem Auge sind lediglich geringe Unterschiede erkennbar. Der Proteinshake auf Basis von Sojaprotein induziert im Vergleich zu den anderen Shakes eine geringere Blauverschiebung. Die zugehörigen nicht-normierten Fluoreszenzspektren zeigen, dass nur geringe Unterschiede in der Lage der

Emissionsmaxima bestehen und hauptsächlich eine Verstärkung der Fluoreszenzintensität auftritt (Abbildung 38).

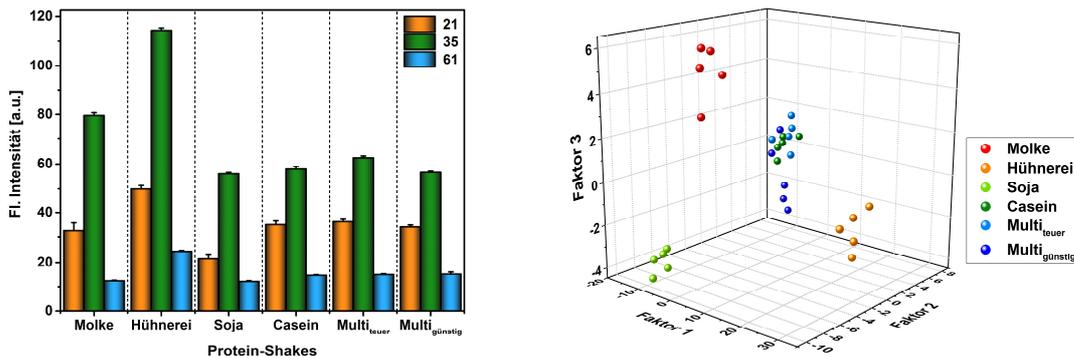


**Abbildung 37:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **21**, **35** und **61** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Protein-Shakes und einer Reaktionszeit von 1 h. 1) Referenz, 2) Molkenprotein, 3) Hühnereiweiß, 4) Sojaprotein, 5) Casein, 6) Multikomponentenshake (*teuer*), 7) Multikomponentenshake (*günstig*). Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.1 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).



**Abbildung 38:** Nicht-normierte Emissionsspektren gepufferter Lösungen (pH 11) von **21** (oben links), **35** (oben rechts) und **61** (unten links) nach Zugabe verschiedener Protein-Shakes.

Molkenprotein ist ein Gemisch aus Lactalbumin (~25 %), Lactoglobulin (~65 %) und BSA (~8 %), Casein ist ein Gemisch mehrerer Proteine ( $\alpha$ S1-,  $\alpha$ S2-,  $\beta$ -,  $\kappa$ -Casein) und Sojaprotein ist ein Gemisch verschiedener Gemüseglobuline. Hühnereiweiß ist aus Ovalbumin (~54 %), Ovotransferrin (~12 %), Ovomucinen (~11 %) und Ovoglobulinen (~8 %) zusammengesetzt.<sup>iv</sup> Während die spektroskopischen Daten nur feine Unterschiede aufweisen, ist das kanonische Modell aufschlussreich (Abbildung 39).



**Abbildung 39:** Links: Fluoreszenzantworten des aus **21**, **35** und **61** bestehenden Sensorfeldes in Gegenwart sechs verschiedener Protein-Shakes. Rechts: Kanonisches Modell für die ersten drei Faktoren der vereinfachten Signalmuster des aus **21**, **35** und **61** bestehenden Sensorfeldes in Anwesenheit sechs verschiedener Protein-Shakes.

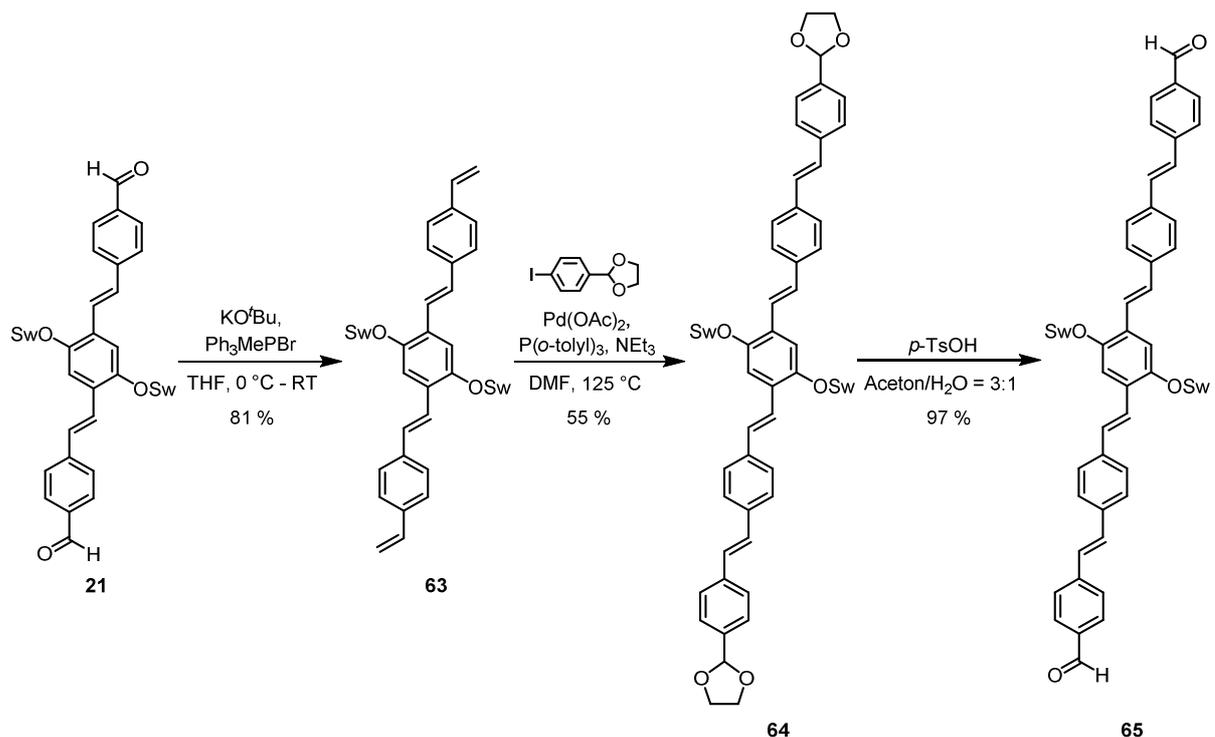
Die Eiweiß-Shakes auf Basis von Molkenprotein, Hühnereiweiß und Sojaprotein können gut unterschieden werden. Die beiden Multikomponentenshakes und das caseinbasierte Eiweißpulver können hingegen nicht differenziert werden. Bei einem Blick auf die Zusammensetzung der Multikomponentenshakes ist dies nicht verwunderlich. Als Hauptbestandteil ist dort das leicht isolierbare Milchprotein angegeben, welches wiederum 80 % Casein enthält. Der günstige Multikomponentenshake konnte nicht eindeutig vom teuren Markenprodukt unterschieden werden.

<sup>iv</sup> Die Zusammensetzungen wurden den Angaben auf der jeweiligen Verpackung der Eiweiß-Shakes entnommen.

## 4.5 Pentamere Phenylenvinylene

Distyrylbenzole sind trimere Phenylenvinylene. Die Ausdehnung des  $\pi$ -Systems auf fünf Wiederholungseinheiten sollte zu einer bathochromen Verschiebung der Fluoreszenz führen und dadurch in Anwesenheit von Aminen Signale hervorgerufen werden, die sich von denen der bereits untersuchten DSBs unterscheiden. Zur Solubilisierung der Dialdehyde für deren Anwendung in Wasser sollten Swallowtail-Substituenten eingeführt werden. Von besonderem Interesse war hierbei der Einfluss der Positionen der Swallowtail-Substituenten auf die optischen Eigenschaften der untersuchten Materialien.

### 4.5.1 Synthese

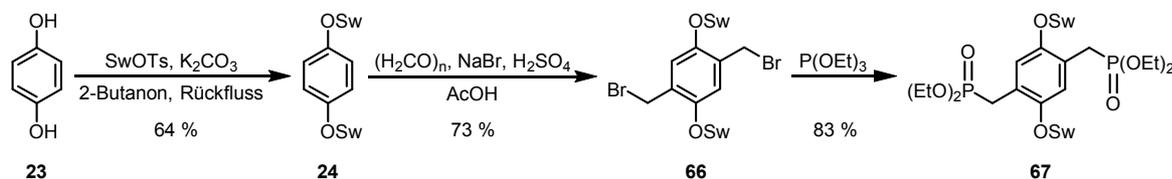


**Schema 16:** Synthese des Dialdehyds **65** mit zwei Swallowtail-Substituenten.

Zunächst wurde der pentamere Dialdehyd **65** mit zwei Oligoethylenglykol-Einheiten am zentralen Benzolring synthetisiert (Schema 16). Ausgehend von DSB-Derivat **21** konnte die mäßig stabile Divinylverbindung **63** durch eine Wittig-Reaktion nach Aufreinigung mittels Größenausschluss-Chromatographie (*size exclusion chromatography*, SEC) mit einer sehr guten Ausbeute von 81 % erhalten werden. Diese wurde in einer Heck-Reaktion mit dem als Acetal geschützten 4-Iodbenzaldehyd unter Verwendung eines Katalysatorsystems bestehend aus  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und Tris(*ortho*-

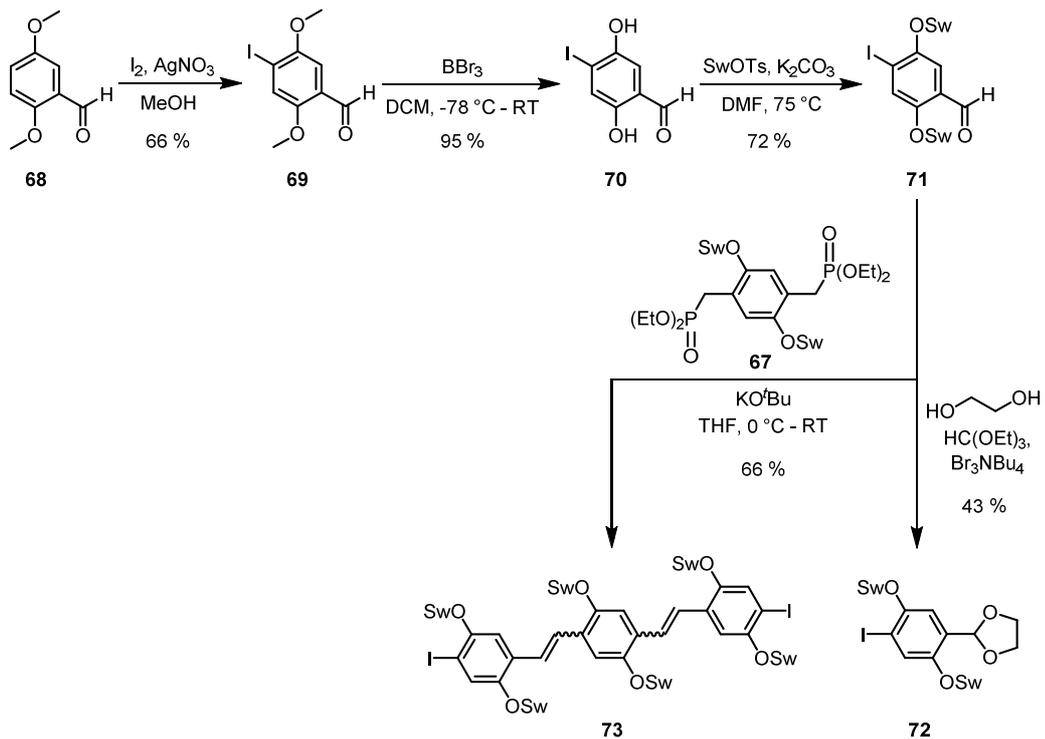
tolyl)phoshin gekuppelt. Nach quantitativer Entschützung der Aldehydgruppe mittels *para*-Toluolsulfonsäure konnte die Zielverbindung **65** als gelbe, wachsartige Substanz isoliert werden. Versuche, die Verbindung in Wasser zu lösen zeigten erwartungsgemäß, dass die Einführung zusätzlicher Swallowtail-Einheiten notwendig ist.

Die Einführung von sechs Oligoethylenglykol-Einheiten in das Grundgerüst pentamerer Phenylen-vinylene sollte deren Einsatz als Sensoreinheiten in wässrigem Medium ermöglichen. Um dieses Ziel zu erreichen, waren erheblich komplexere Routen als zur Synthese von **65** notwendig. Zunächst wurde ein neuartiges wasserlösliches Bisphosphonat **67** dargestellt. Dieses ist ein nützlicher, vielseitig einsetzbarer Baustein zur einfachen Synthese wasserlöslicher konjugierter Verbindungen. Die Einführung der Swallowtail-Substituenten in Hydrochinon (**23**) gelang *via* nucleophiler Substitution. Durch Entgasen der Reaktionslösung konnte die während der Diplomarbeit bei dieser Reaktion erzielte Ausbeute verdoppelt werden. Versuche zur Bromomethylierung von **24** wurden zunächst analog zu einer literaturbekannten Vorschrift durchgeführt.<sup>[85]</sup> Bei einer Temperatur von 80 °C konnte jedoch nur eine Ausbeute von 29 % erzielt werden. Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur und die Verlängerung der Reaktionszeit auf vier Tage ermöglichten eine Steigerung der Ausbeute auf 73 %. Auch bei der anschließenden Michaelis-Arbuzow-Reaktion von **66** konnte bei Raumtemperatur die höchste Ausbeute (83 %) erzielt werden.



**Schema 17:** Synthese des Bisphosphonats **67** mit zwei Oligoethylenglykol-Einheiten.

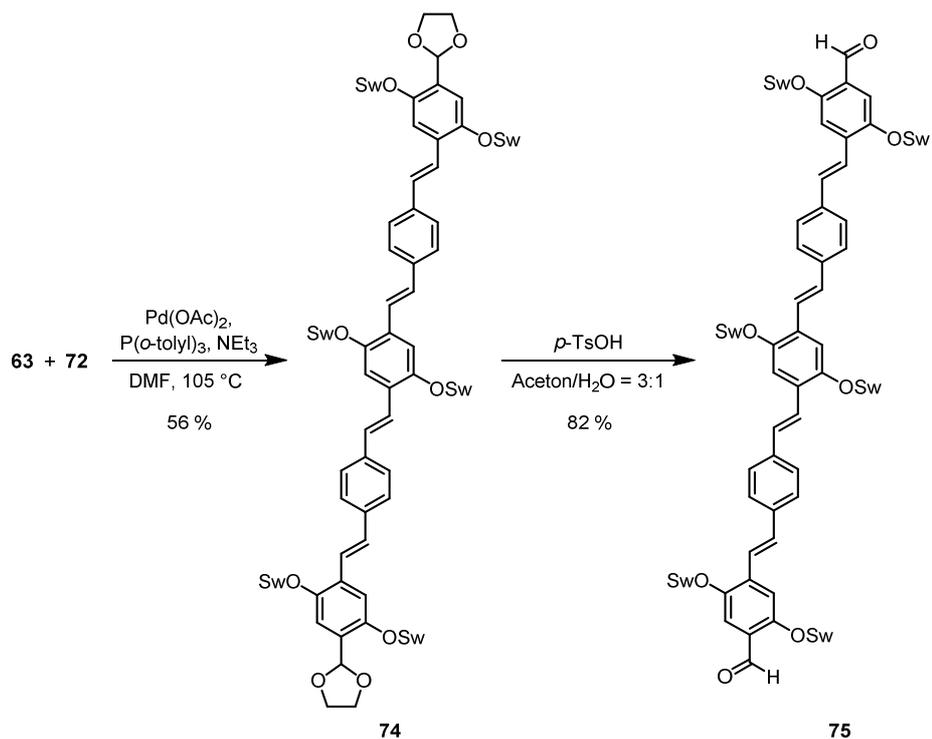
Mit Verbindung **71** konnte ein weiterer universell einsetzbarer, solubilisierender Baustein synthetisiert werden. Bei der Iodierung von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**68**) im ersten Syntheseschritt trat eine ungewöhnliche Regioselektivität auf.<sup>[86]</sup> Die Aldehydgruppe sollte bei einer Zweitsubstitution üblicherweise in *meta*-Stellung dirigieren. In diesem Fall erfolgte jedoch, analog zu von MacLachlan gefundenen Beispielen, Substitution in *para*-Stellung (Schema 18).<sup>[87]</sup>



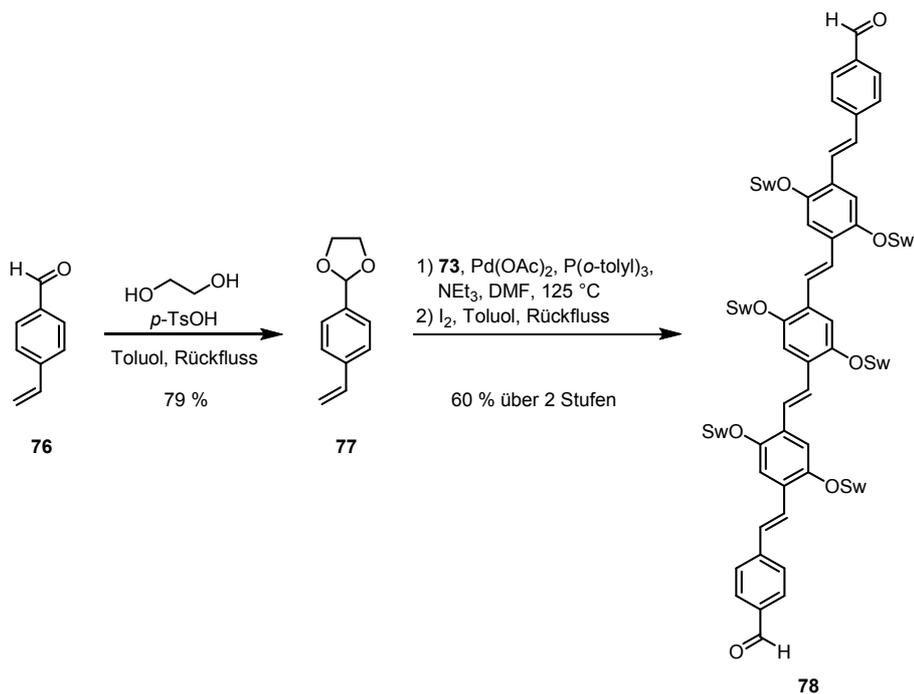
**Schema 18:** Synthese der Bausteine **72** und **73**.

Demethylierung von **69** unter Verwendung von Bortribromid<sup>[88]</sup> und anschließende Umsetzung mit Swallowtail-Tosylat **19** unter basischen Bedingungen lieferte den Iodbenzaldehyd **71** mit guter Ausbeute. Die Acetalisierung von **71** führte zu Baustein **72**, während eine Horner-Reaktion mit dem Bisphosphonat **67** das Diodid **73** hervorbrachte.

Nun konnten die synthetisierten Bausteine zu pentameren Phenylenvinylenen gekuppelt werden. Nach der Heck-Reaktion des Divinyls **63** mit dem Acetal **72** in Gegenwart von Pd(OAc)<sub>2</sub> und Tris(*ortho*-tolyl)phosphin und darauf folgender Entschützung konnte die Zielverbindung **75** mit einer Ausbeute von 46 % über beide Stufen erhalten werden (Schema 19). Zur Synthese der Zielverbindung **78** wurde zunächst 4-Vinylbenzaldehyd als Acetal geschützt und anschließend mit dem Diodid **73** in einer Heck-Reaktion umgesetzt. Die Isomerisierung mit einer katalytischen Menge Iod führte gleichzeitig zur Entschützung der Aldehydgruppen und **78** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung als gelbes Öl isoliert werden (Schema 20).



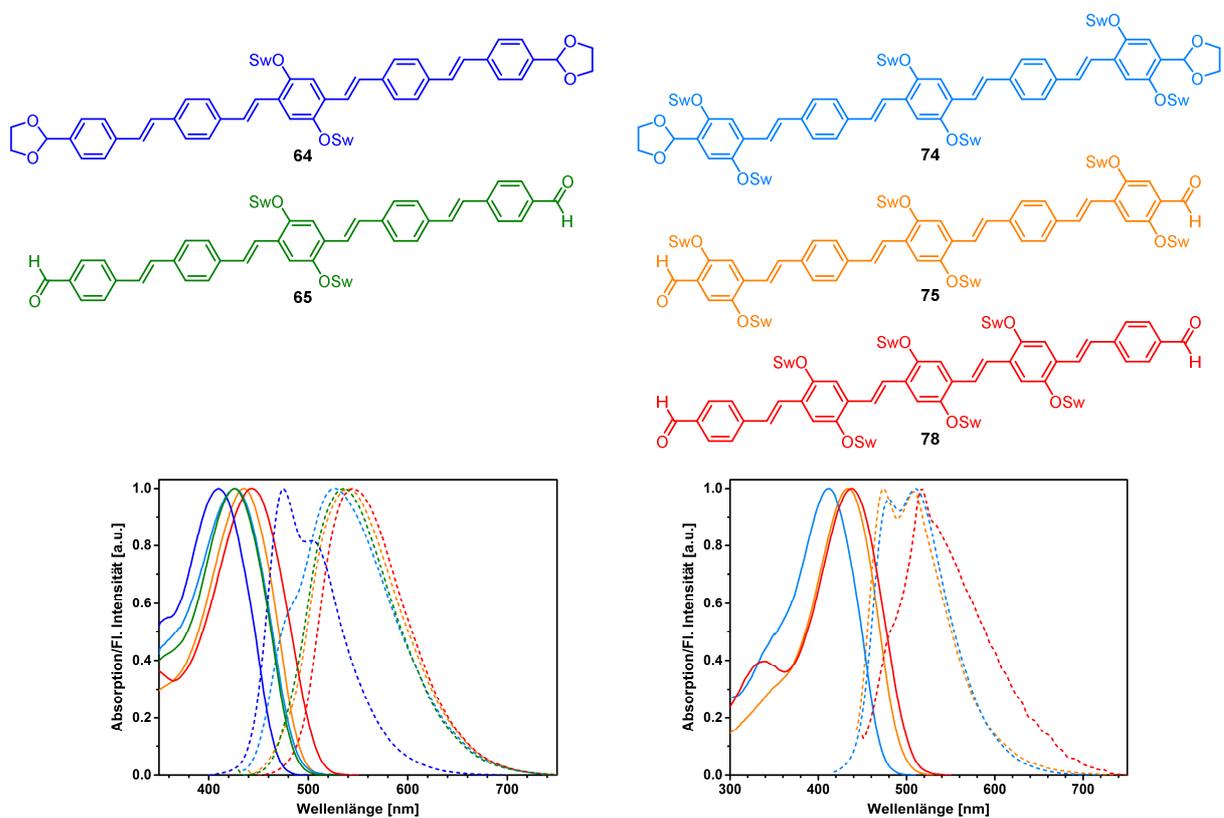
**Schema 19:** Synthese der Zielverbindung **75**.



**Schema 20:** Synthese der Zielverbindung **78**.

## 4.5.2 Photophysikalische Eigenschaften

Abbildung 40 zeigt die Absorptions- und Emissionsspektren der pentameren Phenylvinylene **64**, **65**, **74**, **75** und **78** in Dichlormethan und die entsprechenden Spektren von **74**, **75** und **78** in Wasser. Die beiden mit zwei Oligoethylglykol-Substituenten ausgestatteten Derivate **64** und **65** sind nicht wasserlöslich, weshalb keine optischen Eigenschaften in Wasser bestimmt werden konnten. Hinsichtlich der Lage der Emissionsmaxima sind lediglich geringe Unterschiede feststellbar, gleich, ob es sich um ein Acetal oder einen freien Aldehyd handelt. Dies ist überraschend, da im Falle der Aldehyde ein erweitertes  $\pi$ -System vorliegt, und eine bathochrome Verschiebung der Fluoreszenz zu erwarten wäre. Eine Ausnahme stellt das Verbindungspaar **65** und **66** dar, bei dem die Emission des Aldehyds im Gegensatz zu der des entsprechenden Acetals deutlich rotverschoben ist.



**Abbildung 40:** Links: Normierte Absorptions- (durchgehende Linie) und Emissionsspektren (unterbrochene Linie) von **64**, **65**, **74**, **75** und **78** in Dichlormethan. Rechts: Normierte Absorptions- (durchgehende Linie) und Emissionsspektren (unterbrochene Linie) von **74**, **75** und **78** in Wasser.

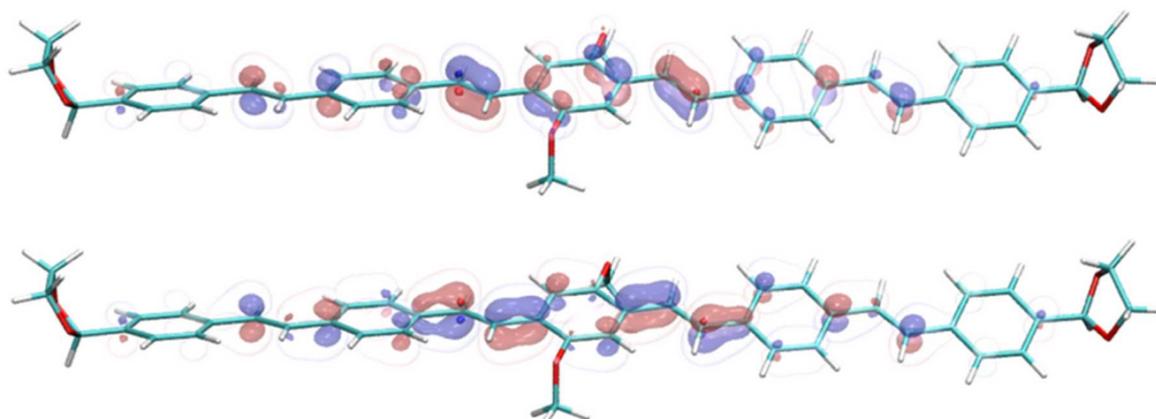
In Dichlormethan betragen die Fluoreszenzquantenausbeuten aller Verbindungen zwischen 75 und 80 % (Tabelle 3). In Wasser ist die Quantenausbeute des Acetals **74** bedeutend höher als die der Aldehyde **75** und **78**. Die Ursache dafür liegt, genau wie bei den DSB-Derivaten, in den Protonierungs-/Deprotonierungsmechanismen aromatischer Aldehyde im angeregten Zustand (vgl. Abschnitt 4.1.3).

**Tabelle 3:** Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **64**, **65**, **74**, **75** und **78** in Dichlormethan und Wasser.

DSB #	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max, \text{em}}$ (nm)	Stokes-Shift (cm <sup>-1</sup> )	$\Phi_f \pm 5$ (%)	$\tau_f$ (ns)
in DCM					
<b>64</b>	410	475	3337	76	1.2
<b>65</b>	426	536	4817	75	1.6
<b>74</b>	426	527	4499	80	1.2
<b>75</b>	435	542	4538	77	1.6
<b>78</b>	443	544	4191	77	1.5
in Wasser					
<b>74</b>	412	480, 510	4664	22	1.3
<b>75</b>	434	474, 508	3356	< 1	1.3
<b>78</b>	437	517	3541	< 1	1.1

Um ein besseres Verständnis für den Einfluss der Positionen der Swallowtail-Substituenten und deren Positionen auf die optischen Eigenschaften der pentameren Phenylvinylene zu erhalten, wurden TDDFT-Rechnungen durchgeführt.<sup>v</sup> Für die Rechnungen wurden zunächst die Grundzustandsgeometrien der vereinfachten Modellverbindungen **64m**, **65m**, **74m**, **75m** und **78m**, bei denen die Oligoethylenglykol-Seitenketten durch elektronisch ähnliche Methoxygruppen ersetzt wurden, optimiert (DFT/B3LYP/6-31G\*). Zusätzlich wurden die vertikalen Anregungsenergien sowohl in der Gasphase als auch unter Berücksichtigung von Lösungsmiteleinflüssen berechnet. Der  $S_1$ -Zustand der Modellverbindungen ist ein erlaubter angeregter  $\pi\pi^*$ -Zustand mit einer großen Oszillatorstärke, dessen Einfluss die optischen Eigenschaften der untersuchten Verbindungen dominiert. Im Molekülorbitalmodell entspricht der  $S_1$ -Zustand der Anregung eines Elektrons vom HOMO ins LUMO und diese Grenzorbitale sind für alle gerechneten Modellverbindungen praktisch nicht zu unterscheiden (Abbildung 41).

<sup>v</sup> Die quantenchemischen Rechnungen und deren Auswertung wurden durchgeführt von Katharyn Fletcher, M.Sc. und Prof. Andreas Dreuw, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR), Universität Heidelberg.



**Abbildung 41:** HOMO (unten) und LUMO (oben) der Modellverbindung **64m**.

**Tabelle 4:** Berechnete vertikale Anregungsenergien des  $S_1$ -Zustands der Modellverbindungen **64m**, **65m**, **74m**, **75m** und **78m** im Vakuum und in wässriger Lösung.

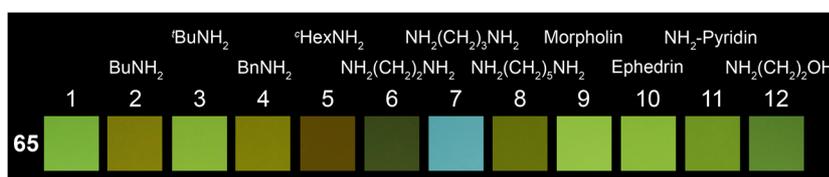
DSB #	Anregungsenergie (eV)	$\lambda_{\max}$ (nm)	Oszillatorstärke
im Vakuum			
<b>64m</b>	2.57	482	3.41
<b>65m</b>	2.45	506	3.27
<b>74m</b>	2.55	486	3.46
<b>75m</b>	2.40	517	3.36
<b>78m</b>	2.28	543	2.86
in Wasser			
<b>64m</b>	2.35	528	3.23
<b>65m</b>	2.28	543	3.26
<b>74m</b>	2.49	498	3.56
<b>75m</b>	2.32	534	3.46
<b>78m</b>	1.99	623	3.13

HOMO und LUMO sind vorwiegend auf den zentralen Benzolringen lokalisiert, daher hat die Substitution dieser Ringe mit Swallowtail-Substituenten den größten Einfluss auf die Anregungsenergie des  $S_1$ -Zustands. Die Einführung von Swallowtail-Seitenketten an diesen Benzolringen würde zu einer stärkeren bathochromen Verschiebung der Absorption führen als Substitution an den äußeren Benzolringen. Dies ist tatsächlich der Fall, wie die berechneten Anregungsenergien von **75m** und **78m** und die gemessenen Absorptionsmaxima der unterschiedlich substituierten Verbindungen **75** und **78** zeigen (Tabelle 3 und Tabelle 4). Die Rechnungen erklären ebenfalls, warum die Entschützung der Aldehyde einen geringeren Einfluss auf Absorption und Emission hat, als dies bei den Distyrylbenzol-Derivaten der Fall ist: Die auf den zentralen Benzolringen konzentrierten Grenzorbitale werden durch die Umfunktionalisierung an den terminalen

Benzolringen nur in sehr geringem Maße beeinflusst. Eine leichte Rotverschiebung wird dennoch induziert, da das LUMO der Aldehyde etwas stärker ausgedehnt ist als das der Acetale.

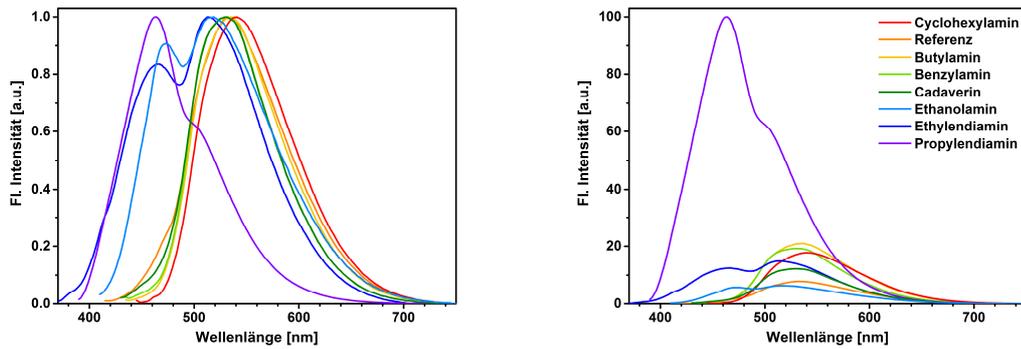
### 4.5.3 Amin-Sensorik

Aldehydfunktionen reagieren mit primären Aminen und 1,n-Diaminen unter Bildung von Iminen bzw. Aminen. Die Adduktbildung ruft in allen Fällen Veränderungen der Absorption und Emission hervor. Da Verbindung **65** nicht wasserlöslich ist, wurde sie in einem Wasser-THF-Gemisch gelöst und mit einem Überschuss der zu untersuchenden Amine versetzt. Die resultierenden Fluoreszenzantworten sind in Abbildung 42 dargestellt.



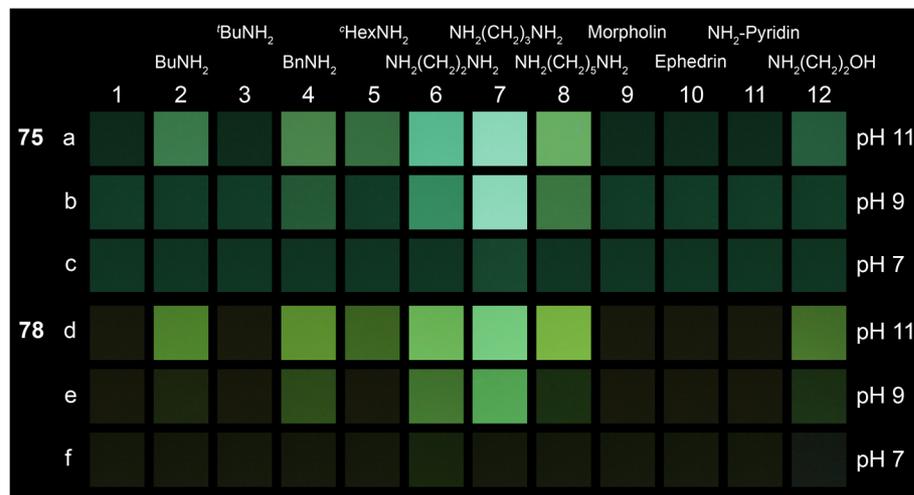
**Abbildung 42:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten einer Lösung (Wasser/THF = 9:1,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **65** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionszeit von 1 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Die Fluorophor-Amin-Kombinationen zeigen unerwartete Fluoreszenzantworten. Butylamin (2) und Benzylamin (4) rufen eine bathochrome Verschiebung hervor, während in Anwesenheit von Propylendiamin (7) ein intensives türkisfarbenes Signal generiert wird. Auffällig ist die hohe Intensität der Fluoreszenzantwort von Propylendiamin (7), welche sich signifikant von den Signalen der anderen Diamine abhebt. Ethanolamin (12) und 4-Aminopyridin (11) induzieren hypsochrome Verschiebungen. Abbildung 43 zeigt die entsprechenden Emissionsspektren, welche die visuellen Eindrücke bestätigen.



**Abbildung 43:** Normierte (links) und nicht-normierte Emissionsspektren (rechts) der Lösungen (Wasser/THF = 9:1) von **65** nach Zugabe verschiedener Amine.

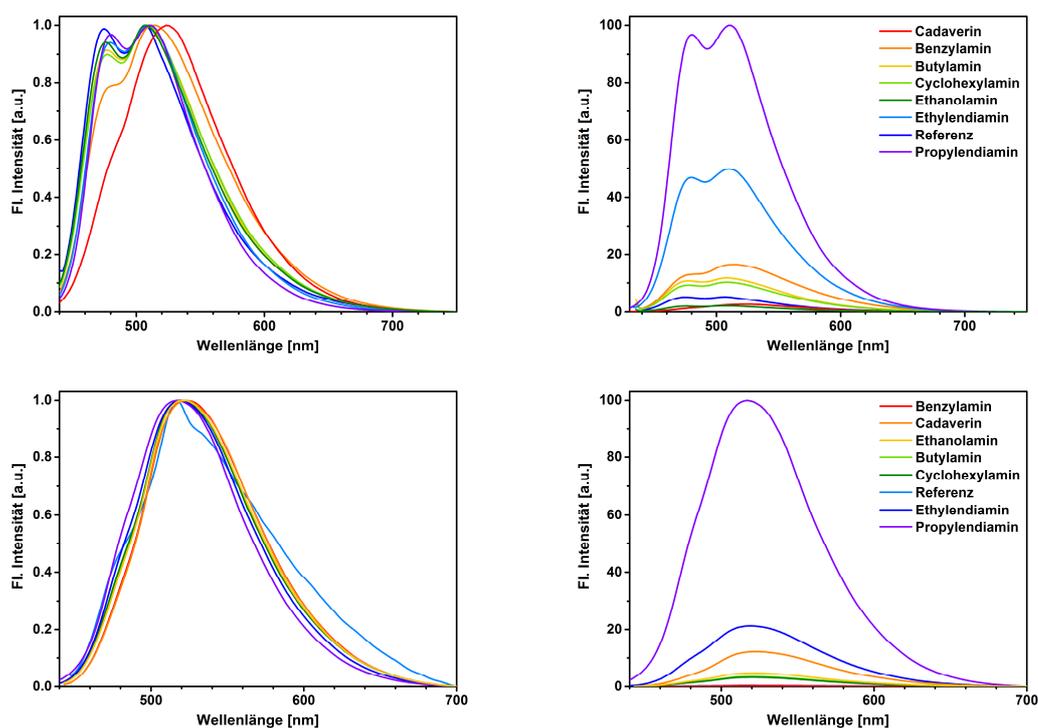
Die Reaktionen der wasserlöslichen Verbindungen **75** und **78** gegenüber den Amin-Analyten sind vorhersehbarer. Die wässrigen gepufferten Lösungen der beiden pentameren Phenylvinylene **75** und **78** sind praktisch nicht fluoreszent. Nach Zugabe von Aminen wird eine Erhöhung der Fluoreszenzintensität in Verbindung mit leichter Blauverschiebung hervorgerufen (Abbildung 44). Dabei reagieren die gleichen Amine, die auch schon in Anwesenheit der bisher als Sensoren eingesetzten wasserlöslichen Distyrylbenzol-Derivate Fluoreszenzantworten induzierten. Bei pH 11 ist die Reaktivität am stärksten ausgeprägt, während bei pH 9 weniger signifikante Signale generiert werden. Die generierten Fingerabdrücke sind alleine auf Grundlage des visuellen Eindrucks nur schwer unterscheidbar.



**Abbildung 44:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferten Lösungen ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **75** (a-c) und **78** (d-f) nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionsdauer von 1 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

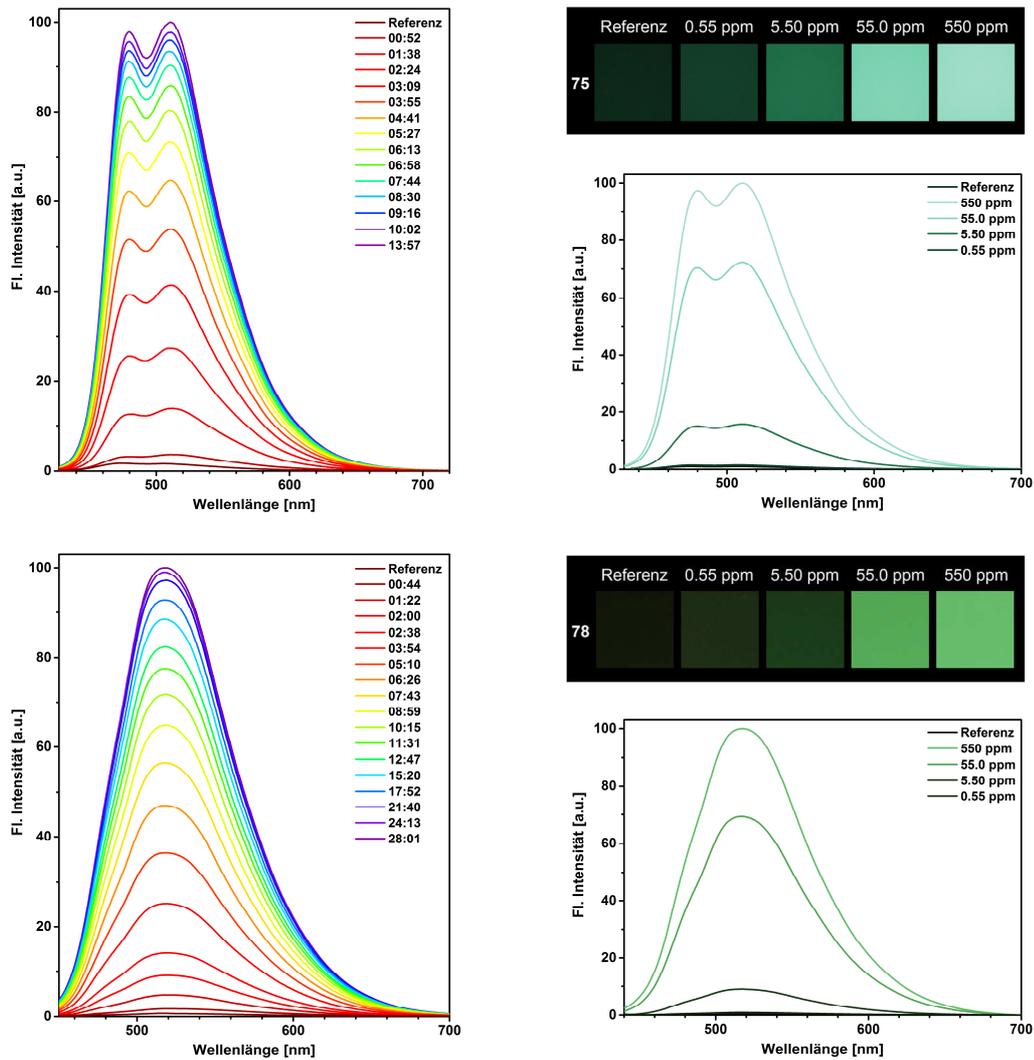
Abbildung 45 zeigt die Fluoreszenzspektren der basischsten Lösungen (pH 11) in Gegenwart von Aminen. Während sich die Emissionsmaxima der meisten Addukte von **75** nur wenig unterscheiden, ist das Spektrum in Anwesenheit von Cadaverin (**8**) rotverschoben. Die Diamine rufen die intensivsten Signale hervor (Propylendiamin > Ethylendiamin > Cadaverin).

Im Fall von **78** sind die spektralen Verschiebungen noch geringer. Durch Reaktion mit Propylendiamin (**7**) wird mit Abstand die intensivste Fluoreszenzantwort erzeugt, während die anderen Amine nur leichte Intensitätssteigerungen hervorrufen.



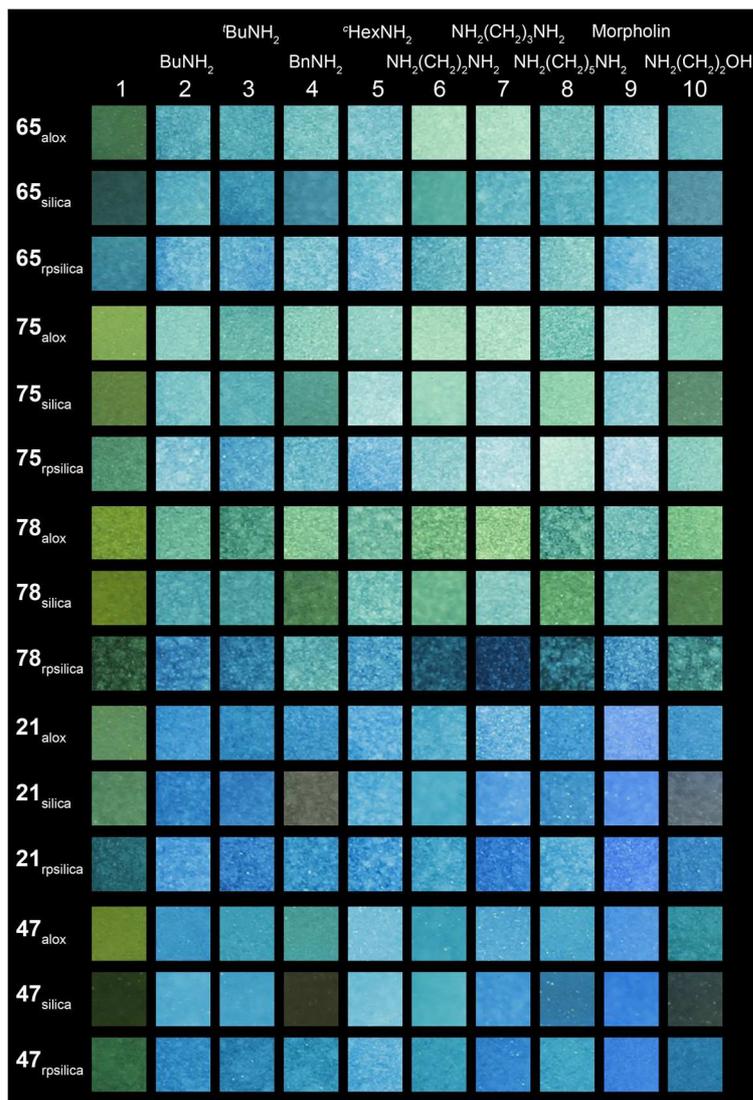
**Abbildung 45:** Normierte (links) und nicht-normierte Emissionsspektren (rechts) gepufferter Lösungen (pH 11) von **75** (oben) und **78** (unten) nach Zugabe verschiedener Amine.

In Abbildung 46 ist die zeitabhängige Erhöhung der Fluoreszenzintensität nach Zugabe des Modellanalyten Propylendiamin (**7**) zu gepufferten Lösungen (pH 11) von **75** und **78** dargestellt. Bei **75** ist die Intensitätszunahme um den Faktor 60 nach 14 min beendet, während Verbindung **78** ungefähr die doppelte Zeit zur Vervollständigung der Reaktion benötigt, aber eine Steigerung um den Faktor 140 erreicht. Verbindung **75** ist nicht nur reaktiver, sondern auch sensitiver als ihr Isomer **78**. Bereits bei einer Propylendiamin-Konzentration von 5.5 ppm (75  $\mu$ M) ist ein deutliches Signal sichtbar, wohingegen **78** erst bei einer Konzentration von 55 ppm (750  $\mu$ M) eine signifikante Fluoreszenzantwort erzeugt (Abbildung 46).



**Abbildung 46:** Links: Zeitabhängige Entwicklung (mm:ss) der Emission nach Zugabe von Propylendiamin (120 ppm (vol)) zu einer gepufferten Lösung (pH 11,  $c = 0.9 \mu\text{M}$ ) von **75** (oben) und **78** (unten). Rechts: Photographische Abbildungen gepufferten Lösungen (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **75** (oben) und **78** (unten) und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von Propylendiamin zur Bestimmung des Detektionslimits.

Die Detektion von Aminen in Wasser ist von großer Bedeutung. Für einige Anwendungen, wie beispielsweise bei der Detektion von Aminen in der Atemluft, erscheint es jedoch sinnvoll, dass Sensorfelder auch auf Amindämpfe ansprechen. In dieser Hinsicht wurden Teststreifen auf Basis verschiedenartig beschichteter DC-Platten hergestellt, auf die Lösungen der fluorogenen Aldehyde **21**, **47**, **65**, **75** und **78** unter Verwendung eines Parfümvaporisators aufgesprüht wurden. Als feste Trägermaterialien auf den DC-Platten wurden Aluminiumoxid (Alox), Silicagel und Umkehrphasen-Silicagel (RP-Silicagel) ausgewählt. Jeder Teststreifen mit fünf immobilisierten Fluorophoren wurde über einen Zeitraum von 20 h dem Dampf eines der flüchtigen Amine ausgesetzt.

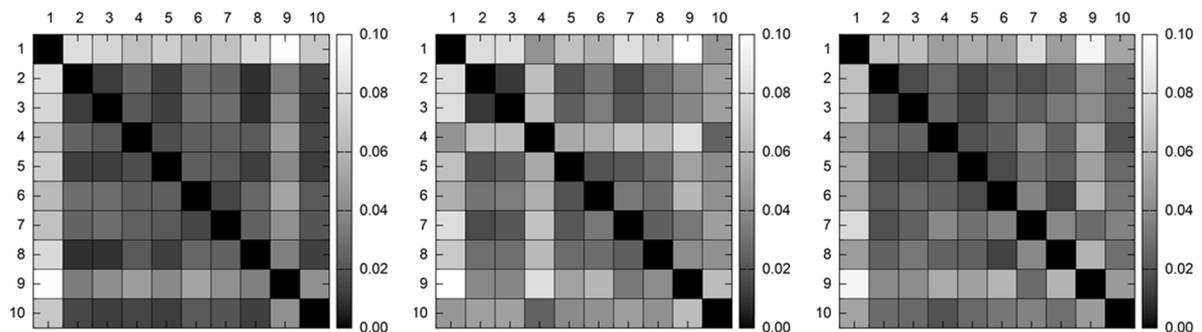


**Abbildung 47:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von **21**, **47**, **65**, **75** und **78** auf Alox-, Silicagel- und RP-Silicagel-Platten nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen 2-10. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Die Photoaufnahmen des resultierenden Sensorfeldes sind in Abbildung 47 dargestellt. Zur Auswertung der digitalphotographischen Aufnahmen wurden die helligkeitsunabhängigen Farbkoordinaten  $rg$  aus den Rohdaten (RAW) verwendet und mit Hilfe der MANOVA-Statistik ausgewertet (Gleichung 1).<sup>[71],[76]</sup> Für jedes verwendete Trägermaterial wurde ein separates Autokorrelationsdiagramm<sup>vi</sup> der Fluoreszenzantworten erstellt (Abbildung 48), um den Einfluss der Festphasen auf die Unterscheidbarkeit der Analyten auszumachen. Alle Quadrate auf der

<sup>vi</sup> Die Auswertung der photographischen Daten und die Erstellung der Autokorrelationsdiagramme erfolgte durch Jan Freudenberg, M.Sc.

Diagonalen sind und müssen schwarz sein, da die Differenz beim Abgleich identischer Fluoreszenzantworten Null ist. Im Idealfall sind die Unterschiede der Fluoreszenzantworten verschiedener Analyten groß, d. h. das entsprechende Quadrat im Diagramm weist eine möglichst helle Färbung auf. Da die Diagramme symmetrisch sind, wird eigentlich nur eine der beiden Hälften - entweder links oder rechts von der Diagonalen - benötigt. Unter Verwendung von Silicagel als Festphase ist die Differenzierbarkeit der Amine gut. Lediglich Butylamin (2) und *tert*-Butylamin (3) zeigen eine geringe Differenz im entsprechenden Autokorrelationsdiagramm, was aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit nicht überrascht. Alox und RP-Silicagel sind als Trägermaterialien weniger gut geeignet.



**Abbildung 48:** Autokorrelationsdiagramme von digitalphotographischen Aufnahmen (RAW rg-Werte) der Fluorophore **21**, **47**, **65**, **75** und **78** auf Alox (links), Silicagel (Mitte) und RP-Silicagel (rechts) nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen. Wenn identische Farbinformationen korreliert werden, verschwindet die Abweichung  $\sigma_{m,n}$  (schwarze Quadrate auf der Diagonalen).

Durch die Synthese pentamerer Homologe von Phenylenvinylen konnten Amin-Sensoren erhalten werden, deren Sensitivität vergleichbar mit der von aldehydsubstituierten DSBs ist. Aufgrund des ausgeweiteten  $\pi$ -Elektronensystems sind die in Anwesenheit von Aminen generierten Fluoreszenzsignale rotverschoben. Somit kann durch Kombination mit DSB-Aldehyden eine erhöhte Diversität innerhalb von Sensorfeldern erreicht werden. Dies wurde anhand der Konstruktion einer leistungsfähigen, auf festen Trägermaterialien immobilisierten chemischen Zunge demonstriert.

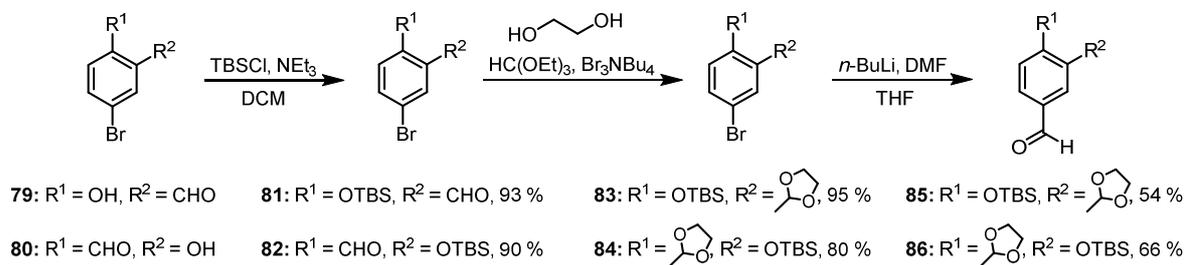


## 4.6 Salicylaldehyd-DSBs und nicht-konjugierte Polymere

Inspiziert durch die Arbeiten von Glass *et al.* sollten DSB-Derivate synthetisiert werden, die eine Hydroxygruppe in Nachbarschaft zur Aldehydfunktion aufweisen. Aufgrund von Wasserstoffbrückenbindung sollte die Iminbildung beschleunigt werden, was wiederum zu einer Erhöhung der Sensitivität führt. Zusätzlich ist eine Modulation der Fluoreszenz durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung denkbar.<sup>[61]</sup>

### 4.6.1 Synthese der Salicylaldehyd-DSBs

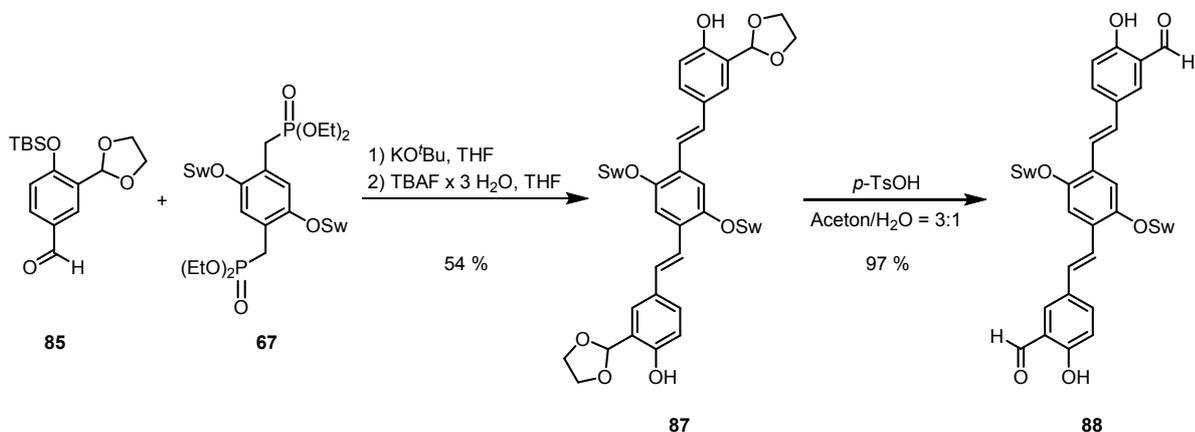
Ausgehend vom im vorhergehenden Abschnitt vorgestellten Bisphosphonat **67** wurde eine Horner-Route zur Darstellung wasserlöslicher Salicylaldehyd-DSBs entwickelt. Zunächst wurden die zur Kupplung benötigten geschützten Bausteine **85** und **86** synthetisiert (Schema 21). Die Einführung von Schutzgruppen war notwendig, um unerwünschte Nebenreaktionen bei der geplanten Horner-Reaktion zu vermeiden.



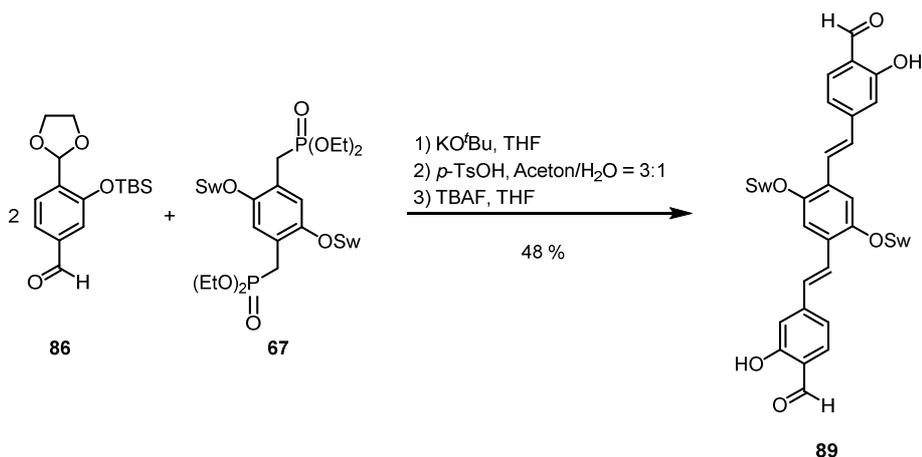
**Schema 21:** Synthese der geschützten Bausteine **85** und **86**.

Zur Acetalisierung der mit *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS) geschützten Verbindungen **81** und **82** musste eine Methode angewendet werden, die ohne Zugabe einer Säure als Katalysator und hohe Temperaturen auskommt, um eine Entschützung der Hydroxygruppe zu verhindern. Diese Voraussetzungen werden von einer durch Patel *et al.* gefundenen Methode erfüllt, bei der Tetrabutylammoniumtribromid als Katalysator und Triethylorthoformiat als wasserentziehendes Reagenz zum Einsatz kommen.<sup>[78]</sup> Der Halogen-Metall-Austausch mittels *n*-Butyllithium und die anschließende Formylierung des Lithiumorganyls mit *N,N*-Dimethylformamid (DMF) liefert die Aldehyde **85** und **86** in guten Ausbeuten.

Das Salicylaldehyd-DSB **88** mit Hydroxygruppen in *para*-Stellung zur Styrylachse konnte durch eine Horner-Reaktion von **67** und **85** und anschließender Entschützung der Hydroxygruppe mittels Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) Trihydrat sowie nahezu quantitativ verlaufener Deacetalisierung als viskose, gelbe Flüssigkeit isoliert werden (Schema 22).



**Schema 22:** Synthese des Acetals **87** und des Salicylaldehyd-Derivats **88** mittels Horner-Reaktion.



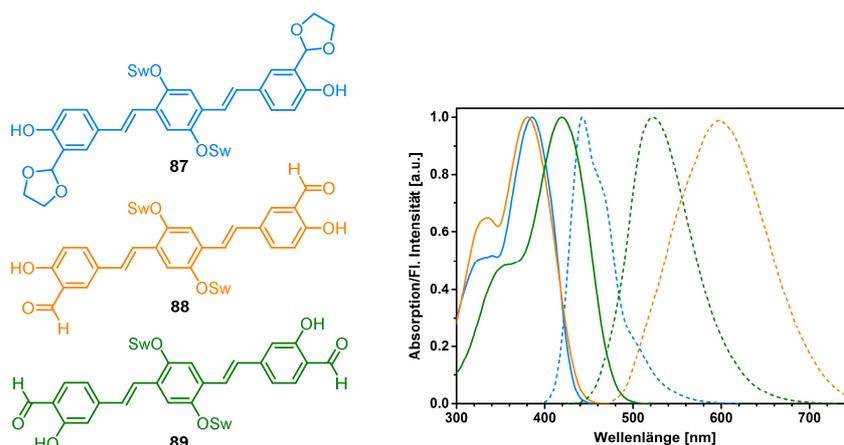
**Schema 23:** Synthese des Salicylaldehyd-Derivats **89**.

Das isomere Produkt **89** mit Hydroxygruppen in *meta*-Position zur Styrylachse konnte auf demselben Wege ausgehend von den Verbindungen **67** und **86** mit einer Ausbeute von 48 % über drei Stufen erhalten werden (Schema 23).

#### 4.6.2 Optische Eigenschaften

Die in Dichlormethan gemessenen Absorptions- und Emissionsspektren des Acetals **87** und der Salicylaldehyd-Derivate **88** und **89** sind in Abbildung 49 dargestellt. Das Absorptionsmaximum des Salicylaldehyd-Derivats **89** mit Aldehydgruppen als Verlängerung der Styrylachse ist im Vergleich

zu denen der Verbindung **88** mit einer Aldehydgruppe in *meta*-Position zur Styrylachse und des entsprechenden Acetals **87** deutlich rotverschoben. Bei Betrachtung der Emissionsspektren ist eine noch deutlichere Abstufung erkennbar: Das Acetal **87**, welches nicht in Konjugation mit dem  $\pi$ -System des Fluorophors steht, zeigt eine blaue Emission, während die Fluoreszenz des Derivats **88** mit Aldehydfunktion in *meta*-Stellung zur Styrylachse zu größeren Wellenlängen verschoben ist. Das Salicylaldehyd-Derivat **89** mit einer Aldehydgruppe in *para*-Stellung zur Styrylachse weist erwartungsgemäß die langwelligste Emission auf.



**Abbildung 49:** Normierte Absorptions- (durchgehende Linie) und Emissionsspektren (unterbrochene Linie) von **87-89** in Dichlormethan.

Tabelle 5 fasst die photophysikalischen Eigenschaften der DSB-Derivate **87-89** in Dichlormethan zusammen. Das Acetal **87** hat mit 90 % eine sehr hohe Fluoreszenzquantenausbeute. Durch die Entschützung nimmt die Quantenausbeute unerwarteter Weise drastisch ab. Dies ist umso überraschender, da das Salicylaldehyd-Derivat **89** eine hohe Quantenausbeute aufweist (81 %).

**Tabelle 5:** Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **87-89** in Dichlormethan.

DSB #	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max, \text{em}}$ (nm)	Stokes-Shift ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\Phi_f \pm 5$ (%)
<b>87</b>	385	442	3350	90
<b>88</b>	381	594	9412	< 1
<b>89</b>	419	522	4709	81

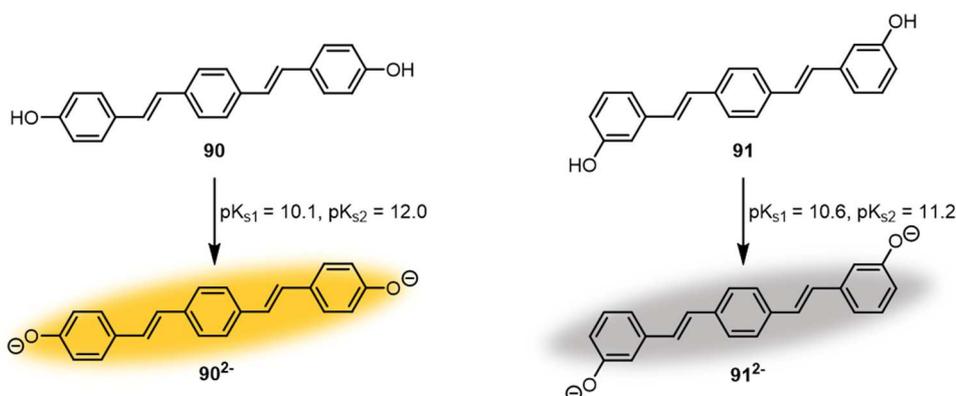
### 4.6.3 Detektion von Aminen

Die Fähigkeiten der beiden Salicylaldehyd-Derivate **88** und **89** bezüglich der Erkennung von Aminen sind wenig überzeugend. Verbindung **88** zeigt überhaupt keine Reaktivität gegenüber Aminen, während **89** nur bei pH 9 Fluoreszenzantworten in Anwesenheit einiger Analyten generiert (Abbildung 50). Bei pH 11 wurde hingegen Fluoreszenzlöschung beobachtet.



**Abbildung 50:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **89** (a-c) nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und einer Reaktionsdauer von 1 h. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.1 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Untersuchungen von Fahrni *et al.* ergaben, dass die Dianionen der beiden isomeren Bis(hydroxystyryl)benzolderivate **90** und **91** deutlich unterschiedliche photophysikalische Eigenschaften aufweisen.<sup>[89]</sup> Die Emission des Dianions **90**<sup>2-</sup> ist im Vergleich zur neutralen Verbindung rotverschoben. Bei der Deprotonierung von **91** tritt hingegen keine Verschiebung, sondern Fluoreszenzlöschung auf (Abbildung 51).



**Abbildung 51:** Strukturformeln der Bis(hydroxystyryl)benzole **90** und **91** und der entsprechenden Dianionen.<sup>[89]</sup>

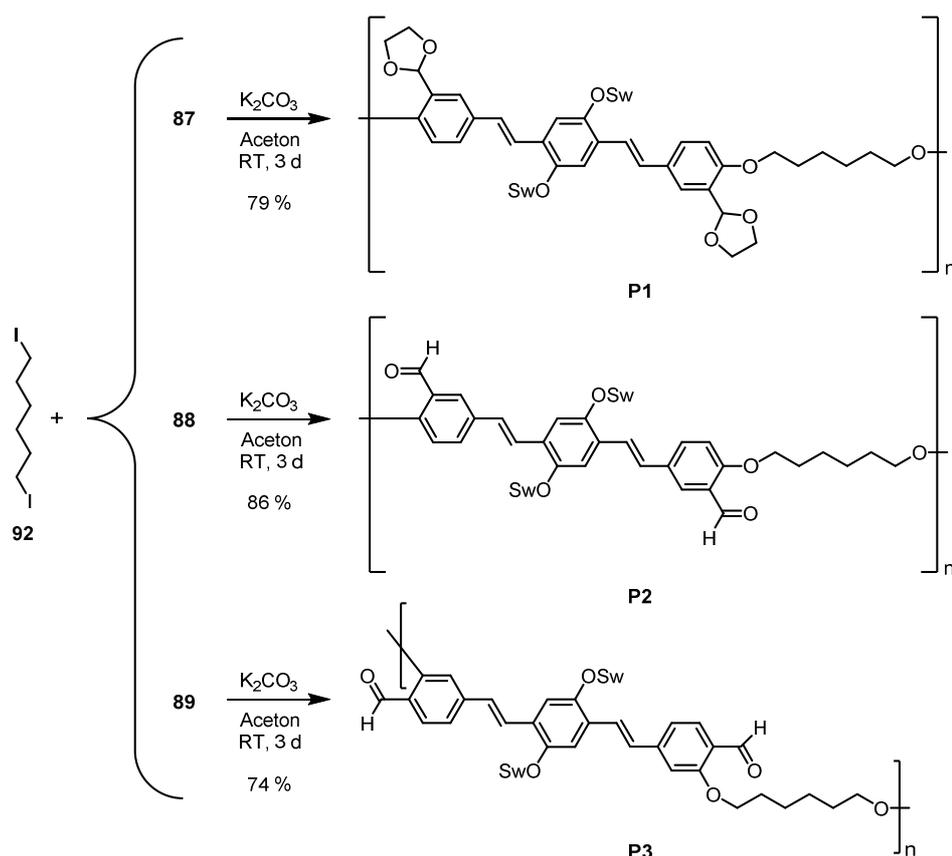
Die  $pK_s$ -Werte von **90** sind  $pK_{s1} = 10.1$  und  $pK_{s2} = 12.0$ , während die  $pK_s$ -Werte von **91**  $pK_{s1} = 10.6$  und  $pK_{s2} = 11.2$  betragen. Wird dieses Verhalten auf das Salicylaldehyd-Derivat **89** übertragen, kann das Auftreten von Fluoreszenzantworten bei pH 9 und die Fluoreszenzlöschung bei pH-Werten  $\geq 11$  folgendermaßen verstanden werden: Durch die Erhöhung des pH-Werts von 7 auf 9 liegen die Amine nicht protoniert vor, weshalb Fluoreszenzantworten induziert werden. Bei weiterer Erhöhung des pH-Werts auf 11 werden jedoch die Hydroxygruppen von **89** deprotoniert, wodurch die von Fahrni beschriebene Fluoreszenzlöschung auftritt.<sup>[89]</sup>

Die Einführung von Hydroxygruppen in Nachbarschaft zu Aldehydfunktionen in DSB-Derivaten führt demnach nicht zur erhofften Steigerung von Reaktionsgeschwindigkeit und Sensitivität, sondern schränkt die Funktionalität der Sensoren ein. Um die beschriebenen Probleme zu umgehen und die Salicylaldehyd-DSBs **88** und **89** trotzdem als Sensoren einsetzen zu können, wurde eine elegante Strategie entwickelt, die im Folgenden vorgestellt wird.

#### 4.6.4 Synthese der Polymere

Um die unerwünschten Effekte zu umgehen, die aufgrund von Deprotonierung der Hydroxygruppen in basischem Milieu auftreten, wurden die Salicylaldehyd-Derivate mit 1,6-Diodhexan in Gegenwart von Kaliumcarbonat polymerisiert (Schema 24). Die erhaltenen nicht-konjugierten Polymere **P1-P3** enthalten keine freien Hydroxygruppen mehr, verfügen aber über reaktive Aldehydfunktionen, weshalb sie ebenfalls als Aminsensoren fungieren können.

Die Polymerisation erfolgte bei Raumtemperatur und benötigte eine Reaktionszeit von drei Tagen. Nach Aufreinigung durch wiederholtes Umfällen aus verschiedenen Lösungsmitteln konnten die Polymere **P1-P3** als gelbe Feststoffe mit Ausbeuten von 74 - 86 % erhalten werden. Die Schützung der monomeren Aldehyde als Acetale war nicht nötig, da die Polymerisationen des Acetals **87** und des entsprechenden Salicylaldehyd-Derivats **88** mit 1,6-Diodhexan zu Polymeren vergleichbarer Molekulargewichte führten. Die Polydispersitäten von **P1-P3** reichen von 1.5 bis 2.1 und die Molekulargewichte von 20 bis 56 kDa (Tabelle 6).



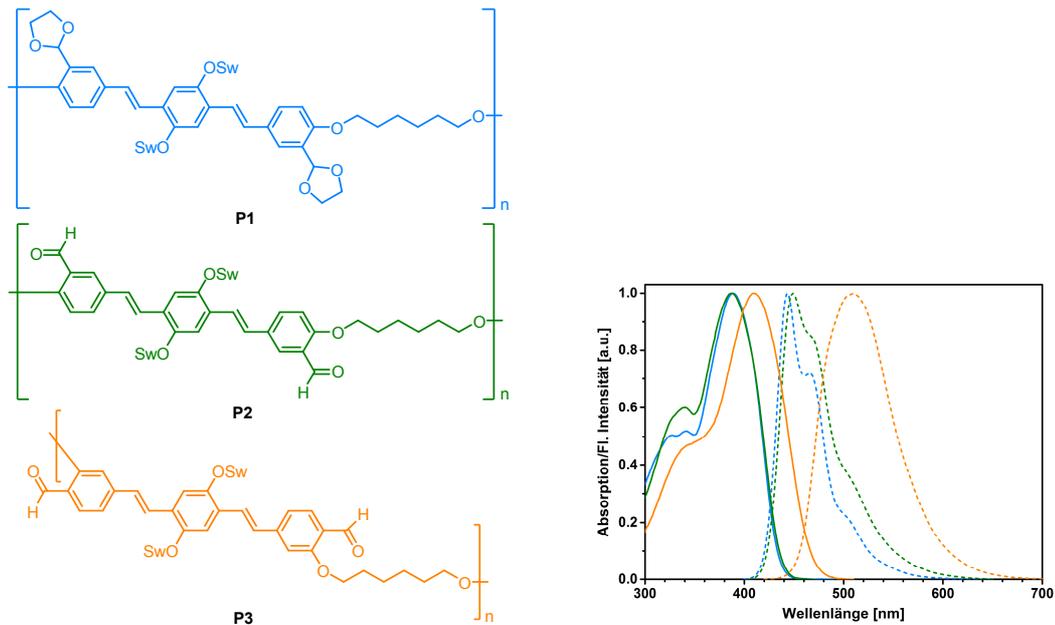
**Schema 24:** Synthese der nicht-konjugierten Polymere **P1-P3**.

#### 4.6.5 Optische Eigenschaften der Polymere

Die optischen Eigenschaften der Polymere **P1** und **P2** sind überraschend ähnlich, was auf einen geringen Einfluss der *meta*-verknüpften Aldehydgruppen auf die elektronischen Eigenschaften des Polymers hindeutet. Da Carbonylgruppen als interne Quencher fungieren, ist die Fluoreszenzquantenausbeute von **P2** in THF mit 45 % deutlich geringer als die von **P1** (76 %) (Tabelle 6). Die Quantenausbeuten von **P2** und **P3** sind ähnlich, jedoch sind Absorption und Emission von **P3** aufgrund der Ausdehnung des  $\pi$ -Systems durch die Aldehydfunktionen in *para*-Position stark bathochrom verschoben (Abbildung 52).

**Tabelle 6:** Molekulargewichte der Polymere **P1-P3** in Chloroform und photophysikalische Eigenschaften in THF.

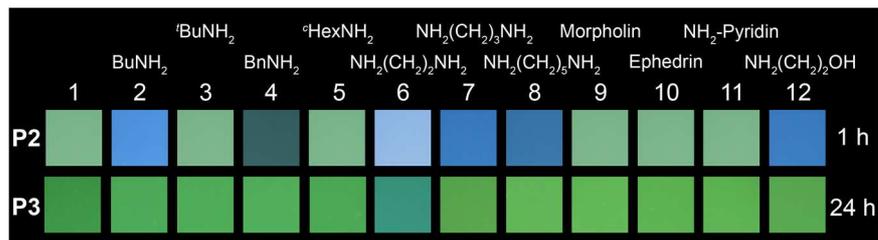
Polymer #	$M_n$ (kDa)	$M_w/M_n$	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max, \text{em}}$ (nm)	Stokes-Shift ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\Phi_f \pm 5$ (%)
<b>P1</b>	42.4	1.8	388	443	3200	76
<b>P2</b>	55.9	2.1	388	449	3501	45
<b>P3</b>	19.0	1.5	409	510	4042	49



**Abbildung 52:** Normierte Absorptions- (durchgehende Linie) und Emissionsspektren (unterbrochene Linie) der Polymere **P1-P3** in THF.

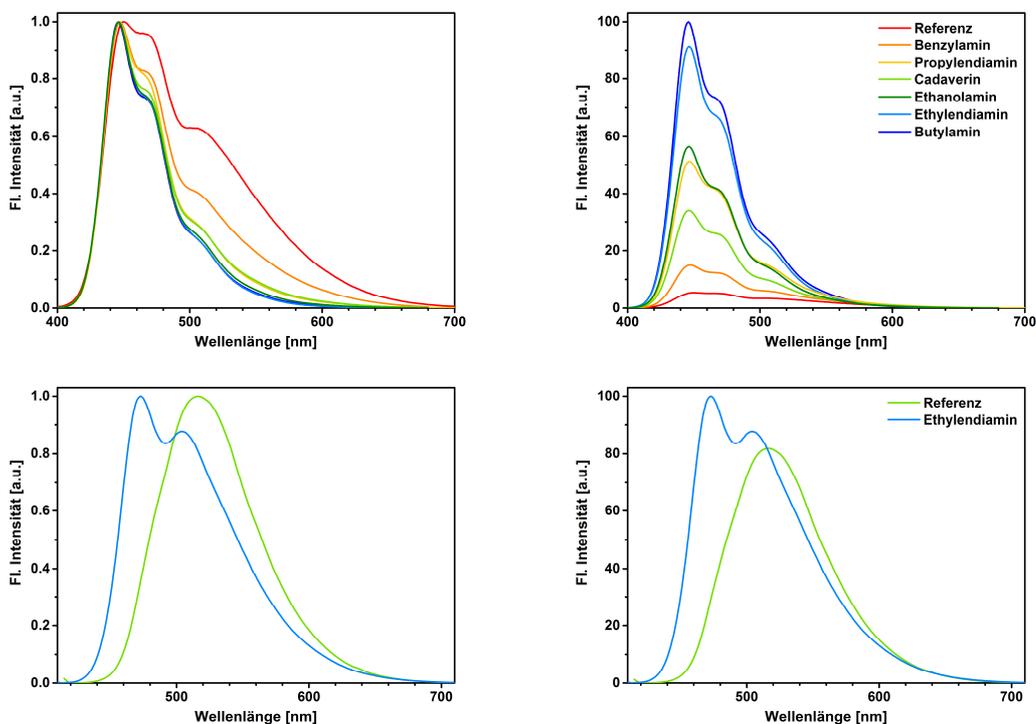
#### 4.6.6 Erkennung von Aminen

Im Gegensatz zum entsprechenden Monomer **88** reagiert **P2** mit Aminen unter Blauverschiebung der Emission und Intensitätszunahme. **P3** zeigt nach einer Reaktionszeit von 24 h lediglich in Gegenwart von Ethylendiamin (6) ein ausgeprägtes Signal. In Abbildung 53 sind die Fluoreszenzantworten von Lösungen der Polymere **P2** und **P3** in Dichlormethan nach Zugabe von Aminen dargestellt.



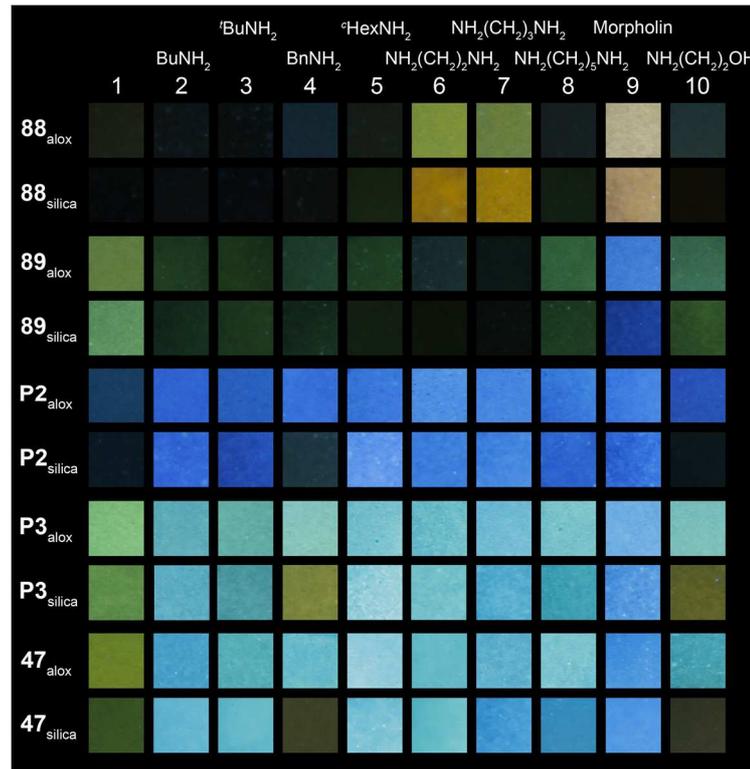
**Abbildung 53:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von Lösungen (DCM,  $c = 5 \mu\text{g/mL}$ ) der Polymere **P2** und **P3** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und der angegebenen Reaktionszeit. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Abbildung 54 zeigt die entsprechenden normierten und nicht-normierten Fluoreszenzspektren vor und nach der Reaktion mit verschiedenen Aminen. Die Blauverschiebung wird auch bei den Polymeren durch Iminbildung (mit primären Aminen) und die Entstehung von zyklischen Aminen (mit 1,n-Diaminen) induziert.



**Abbildung 54:** Normierte (links) und nicht-normierte Emissionsspektren (rechts) der Lösungen (DCM) von **P1** (oben) und **P2** (unten) nach Zugabe verschiedener Amine.

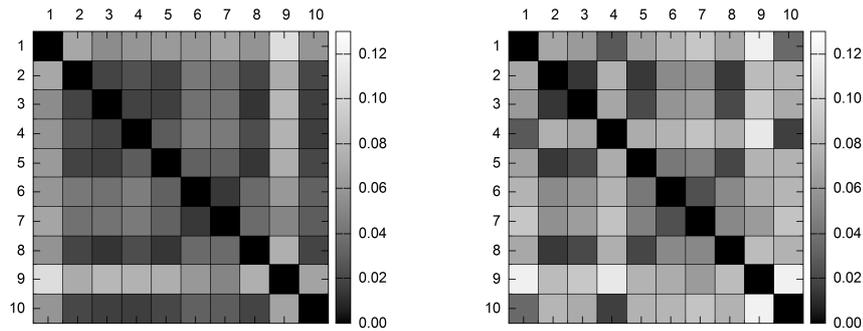
Die Detektion von Aminen in organischen Lösungsmitteln ist wenig praxisorientiert. Aus diesem Grund wurden die Monomere **88** und **89** mitsamt den entsprechenden aminreaktiven Polymeren **P1** und **P2** auf festen Trägern immobilisiert. Das durch Aufsprühen der Fluorophorlösungen (20  $\mu\text{M}$  in DCM) auf beschichtete Alox- und Silicagel-DC-Platten konstruierte Chemodosimeter wurde durch das DSB-Derivat **47** ergänzt (Abbildung 55). Die Sensorstreifen mit jeweils fünf immobilisierten Fluorophoren wurden über Nacht in Gegenwart von Dämpfen flüchtiger Amine aufbewahrt. Am folgenden Tag wurden die unter Bestrahlung der Streifen mit UV-Licht ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ) sichtbaren Fluoreszenzsignale photographisch festgehalten und mit einem Referenzstreifen, welcher nicht dem Dampf von Aminen ausgesetzt war, verglichen. Alox und Silicagel als Trägermaterialien rufen sowohl vor als auch nach der Exposition mit Aminen verschiedenfarbige Fluoreszenz hervor. In einigen Fällen sind die mit bloßem Auge wahrnehmbaren Farbunterschiede jedoch gering, weshalb Autokorrelationsdiagramme der Fluoreszenzsignale erstellt wurden.



**Abbildung 55:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von **47**, **88**, **89**, **P2** und **P3** auf Alox-, Silicagel- und RP-Silicagel-Platten nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen 2-10. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propyldiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 0.05 sek, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Zur Anfertigung der Autokorrelationsdiagramme<sup>vii</sup> wurden die intensitätsunabhängigen Farbkoordinaten  $rg$  aus den RAW-Daten der Photographien in Abbildung 55 verwendet und unter Anwendung der MANOVA-Statistik analysiert (Gleichung 1).<sup>[44],[71]</sup> Für beide verwendeten Trägermaterialien wurde jeweils ein eigenes Diagramm erstellt, um deren Potential als zusätzlicher diskriminierender Faktor in einem Sensorfeld vergleichen zu können. Die Unterscheidung aller Amine ist möglich und Silicagel erwies sich als besser geeignetes Trägermaterial im Vergleich zu Alox. Erwartungsgemäß sind Butylamin (2) und *tert*-Butylamin (3) aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit voneinander schwerer unterscheidbar als die übrigen Analyten. Benzylamin (4) kann hingegen gut von *tert*-Butylamin (3) und Butylamin (2) unterschieden werden (Abbildung 56).

<sup>vii</sup> Die Auswertung der photographischen Daten und die Erstellung der Autokorrelationsdiagramme erfolgte durch Jan Freudenberg, M.Sc.



**Abbildung 56:** Autokorrelationsdiagramme von digitalphotographischen Aufnahmen (RAW rg-Werte) der Fluorophore **47**, **88**, **89**, **P2** und **P3** auf Alox (links) und Silicagel (rechts) nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen. Wenn identische Farbinformationen korreliert werden, verschwindet die Abweichung  $\sigma_{m,n}$  (schwarze Quadrate auf der Diagonalen).

Die vorgestellte Herangehensweise ermöglicht den einfachen und kostengünstigen Aufbau leistungsfähiger Sensorfelder zur Detektion von Aminen in der Dampfphase und führte zu einer Verbesserung gegenüber der Aminosensorik mit den Fluorophoren **88**, **89**, **P2** und **P3** in Lösung. Durch Polymerisation konnten die Salicylaldehyd-Derivate in leistungsfähige Sensoren umgewandelt und erfolgreich zur Detektion von Aminen eingesetzt werden. Vermutlich wird die Quantenausbeute der untersuchten Spezies vor und nach der Exposition mit Aminen durch Isolation der Funktionalitäten und/oder durch Versteifung des Chromophors im Zuge der Immobilisierung erhöht.

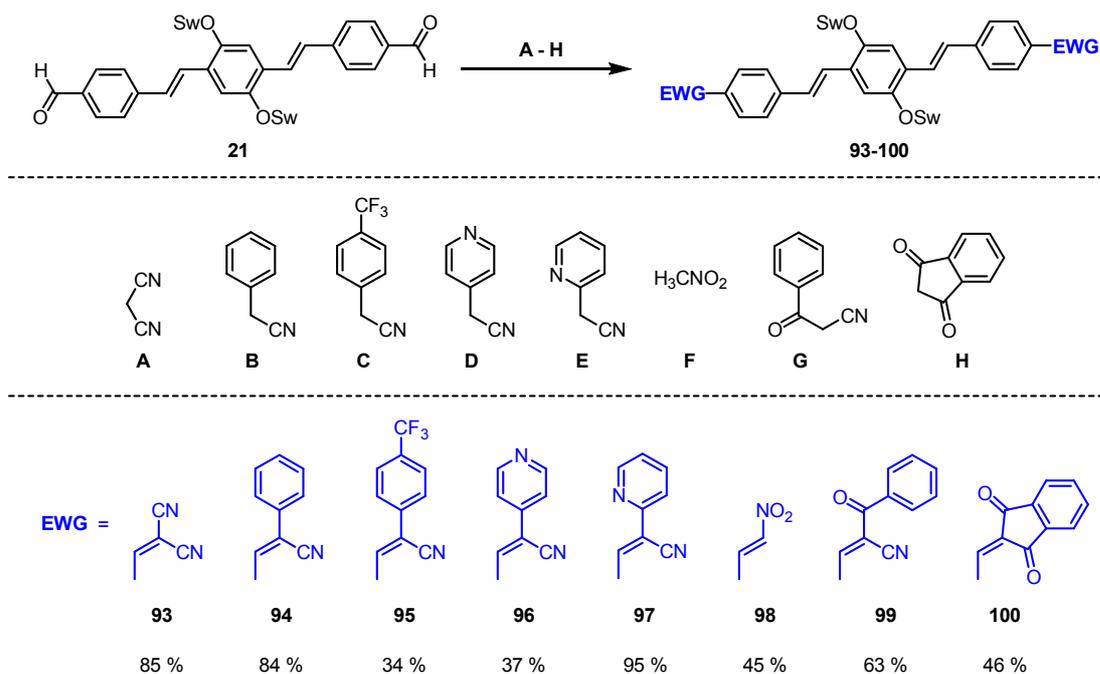
## 4.7 Knoevenageladdukte

Aldehydfunktionalisierte DSB-Derivate haben sich als Sensor-Plattform etabliert, welche die Unterscheidung von Aminen sowohl in gepuffelter Lösung als auch in der Dampfphase ermöglicht. Die Detektion beruht auf der Transformation der Aldehyde zu Iminen oder zu zyklischen Aminen, falls Diamine als Analyten eingesetzt werden. Da der wasserlösliche Dialdehyd **21** bereits erfolgreich als Aminosensor eingesetzt wurde und in großem Maßstab dargestellt werden konnte, war es von gesteigertem Interesse, die sensorischen Fähigkeiten dieses Moleküls durch Postfunktionalisierung zu modifizieren.

### 4.7.1 Synthese

Aldehyde können leicht *via* Knoevenagel-Kondensation mit  $\alpha$ -CH-aciden Verbindungen in Michael-Systeme umgewandelt werden. In Abhängigkeit von den elektronischen Eigenschaften der eingesetzten  $\alpha$ -CH-aciden Verbindung haben die entstandenen Michael-Systeme einen unterschiedlich stark ausgeprägten Akzeptorcharakter und sollten daher eine differenzierte Reaktivität gegenüber Aminen aufweisen. Die Umsetzung mittels Knoevenagel-Kondensation hat den zusätzlichen Vorteil, dass es sich um eine Postfunktionalisierung im Spätstadium handelt, d. h. aus einem Modul kann durch einen weiteren simplen Reaktionsschritt eine ganze Serie aminsensitiver Addukte mit unterschiedlichen Eigenschaften erhalten werden.

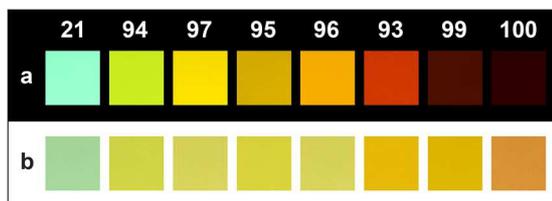
Der Dialdehyd **21** wurde mit den  $\alpha$ -CH-aciden Verbindungen A - H unter Einsatz verschiedener Basen zu den Knoevenagel-Addukten **93-100** umgesetzt. Die dabei erzielten Ausbeuten variierten von 37 - 85 % nach säulenchromatographischer Aufreinigung. In Schema 25 sind die Reaktionsbedingungen während der Umsetzungen zusammengefasst.



**Schema 25:** Synthese der Knoevenagel-Addukte **93-100**. Reaktionsbedingungen: **93)** Piperidin, AcOH, MeCN, RT. **94, 95)** NaOMe, MeOH, Rückfluss. **96, 97, 100)** Piperidin, AcOH, Ethanol, RT. **98)** MeNO<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OAc, Rückfluss. **99)** S-Prolin, Ethanol, RT.

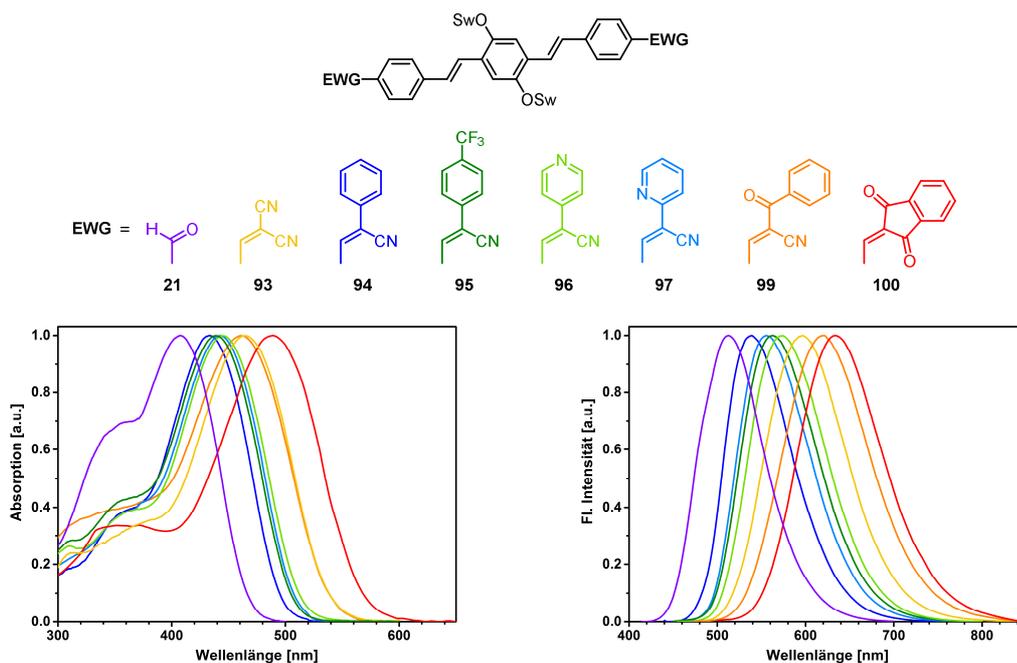
## 4.7.2 Photophysikalische Eigenschaften

Abbildung 57 zeigt digitalphotographische Aufnahmen der Lösungen von **93-100** in Dichlormethan unter Bestrahlung mit einer Hand-UV-Lampe ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ) und entsprechende Tageslichtaufnahmen. Die Verbindungen **93-97** verfügen über eine intensive Fluoreszenz, während **99** und **100** weniger stark fluoreszieren. Verbindung **98** ist nicht fluoreszent und daher nicht in der Abbildung enthalten. Bei Tageslicht sind die Lösungen gelb bis orange gefärbt. Die Photographien der Lösung von **21** dienen dem Vergleich.



**Abbildung 57:** a) Photographische Abbildungen der Lösungen (DCM,  $c = 20 \mu\text{M}$ ) von **21** und **93-100** unter Bestrahlung mit UV-Licht ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ). Die Reihenfolge ist mit der Wellenlänge der Emissionsmaxima korreliert. b) Tageslichtaufnahmen der entsprechenden Lösungen.

In Abbildung 58 sind die zugehörigen Absorptions- und Emissionsspektren dargestellt. Die Emission von Verbindung **100** ist am stärksten rotverschoben, gefolgt von **99** und **93**. Die strukturell ähnlichen Addukte **94-97** zeigen die erwarteten Veränderungen ihrer photophysikalischen Eigenschaften, d. h. mit steigendem Akzeptorcharakter des terminalen Arylrings der Benzylcyanide nimmt die detektierte Rotverschiebung von Absorption und Emission zu. Je größer die bathochrome Verschiebung der Fluoreszenz ist, desto geringer fällt die Quantenausbeute aus (Tabelle 7).



**Abbildung 58:** Absorptions- (links) und Emissionsspektren (rechts) von **21** und **93-100** in Dichlormethan.

**Tabelle 7:** Photophysikalische Eigenschaften der Verbindungen **93-100** in Dichlormethan.

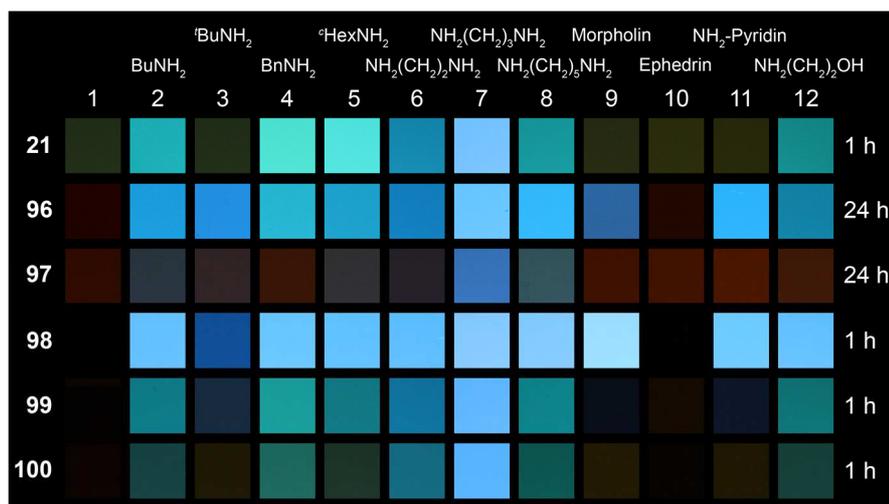
DSB #	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max, \text{em}}$ (nm)	Stokes-Shift (cm <sup>-1</sup> )	$\Phi_f \pm 5$ (%)	$\tau_f$ (ns)
<b>93</b>	465	596	4727	53	1.7
<b>94</b>	433	539	4542	72	1.6
<b>95</b>	439	563	5017	55	1.6
<b>96</b>	445	574	5050	45	1.7
<b>97</b>	443	556	4588	64	1.6
<b>98</b>	447	nb <sup>viii</sup>	nb <sup>viii</sup>	nb <sup>viii</sup>	nb <sup>viii</sup>
<b>99</b>	461	621	5589	23	1.0
<b>100</b>	489	635	4702	23	0.9

<sup>viii</sup> Signal nicht detektierbar

### 4.7.3 Amin-Sensorik

Aufgrund der Erweiterung des hydrophoben Chromophors reichen zwei Oligoethylglykol-Substituenten nicht aus, um die Addukte in Wasser lösen zu können. In einem Wasser/THF-Gemisch (9:1) konnten die Addukte jedoch gelöst und Sensorikexperimente durchgeführt werden.

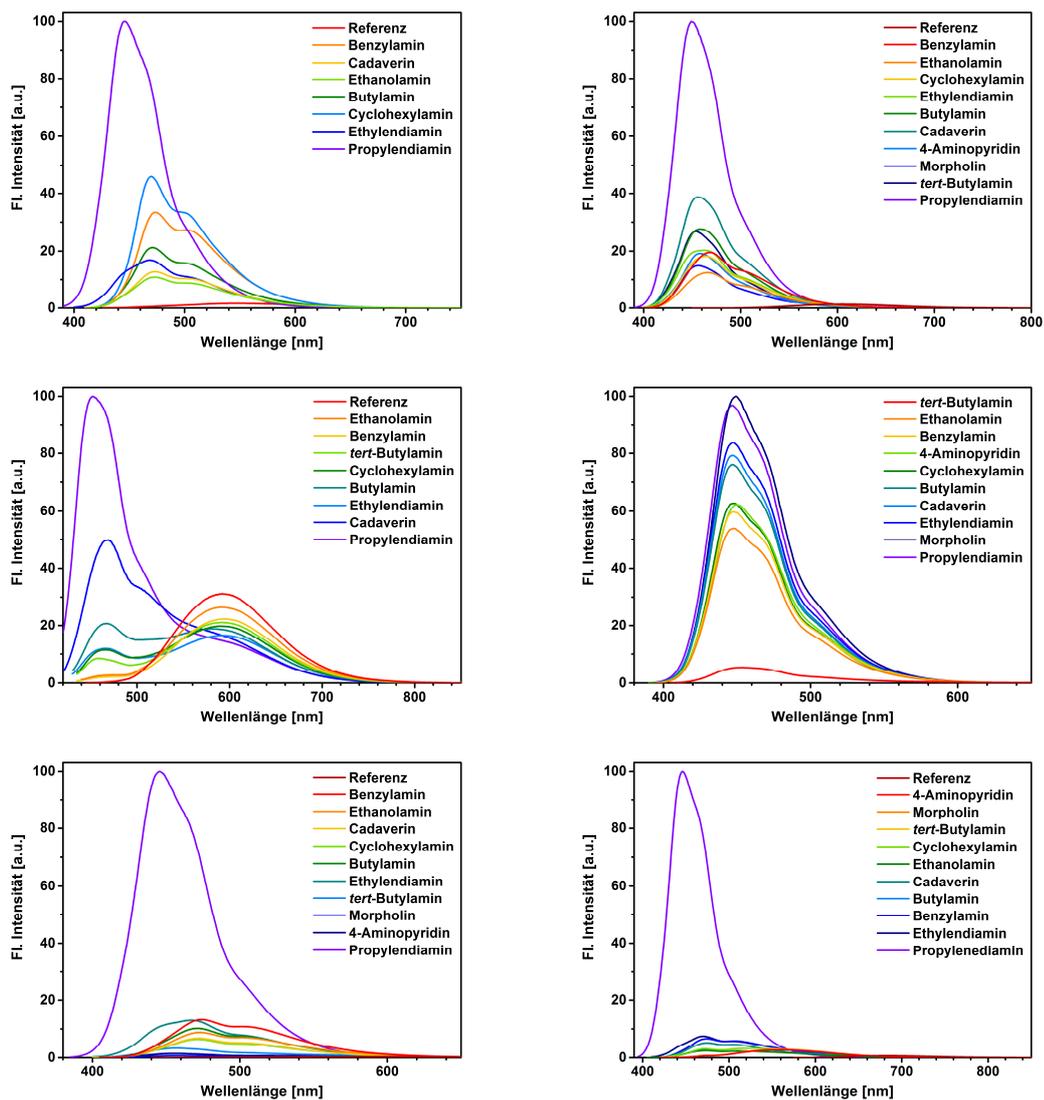
Das Addukt **93** ist extrem reaktiv gegenüber Nucleophilen und daher instabil in wässriger Lösung. Mechanistische sowie kinetische Untersuchungen der Gleichgewichtsreaktion der Modellverbindung Benzylidenmalononitril ergaben, dass bei den für Sensorikexperimente verwendeten Konzentrationen ( $\sim 10^{-6}$  M) fast vollständige Hydrolyse erfolgt, wenn für **93** eine vergleichbare Reaktivität angenommen wird.<sup>[90]</sup> Von weiteren Versuchen zur Detektion von Aminen mit **93** wurde daher abgesehen. Die Addukte **94** und **95** zeigen in wässrigem Medium keine Reaktion gegenüber Aminen. Die Verbindungen **96** und **97** reagieren nur langsam, während **98-100** direkt nach Zugabe der Analyten reagieren.



**Abbildung 59:** Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von Lösungen (Wasser/THF = 9:1,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) der Fluorophore **21** und **96-100** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und der angegebenen Reaktionszeit. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Die Photographien wurden bei identischen Kameraeinstellungen aufgenommen (JPEG-Format, Belichtungszeit 125 ms, ISO 100, Blende 2.8, Weißabgleich 6500K, Farbraum Adobe RGB 1986).

Die Fluoreszenzantworten der aminreaktiven Knoevenagel-Addukte **96-100** in einem Wasser/THF-Gemisch (9:1) sind in Abbildung 59 dargestellt. Sogar Morpholin (9) und 4-Aminopyridin (11) können detektiert werden, wozu der Dialdehyd **21** nicht in der Lage ist. Lediglich Ephedrin (10) reagiert mit keinem der Fluorophore. Abbildung 60 zeigt die entsprechenden nicht-normierten Emissionsspektren. Die Knoevenagel-Addukte sowie der Dialdehyd **21** fluoreszieren in dem für die

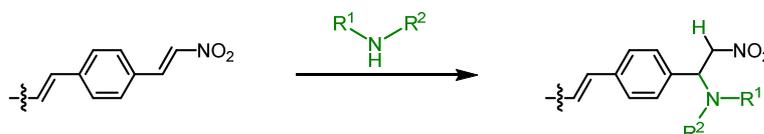
Sensorikexperimente verwendeten Wasser/THF-Gemisch kaum. Die Zugabe von Aminen führt zu einer drastischen Erhöhung der Fluoreszenzintensität. Wie in den vorhergehenden Versuchen mit Dialdehyd **21**, erweist sich Propylendiamin (**7**) auch gegenüber den Knoevenagel-Addukten als reaktivster Analyt. In Gegenwart von **100** ist Propylendiamin (**7**) das einzige Amin, das zu einer signifikanten Intensitätserhöhung führt. Das Nitroolefin **98** stellt sich als reaktivstes Addukt heraus und reagiert mit allen Aminen außer Ephedrin (**10**) und *tert*-Butylamin (**3**) unter deutlicher Zunahme der Fluoreszenzintensität.



**Abbildung 60:** Nicht-normierte Emissionsspektren der Lösungen (Wasser/THF = 9:1) von **21** (oben links), **96** (oben rechts), **97** (Mitte links), **98** (Mitte rechts), **99** (unten links) und **100** (unten rechts) nach Zugabe verschiedener Amine.

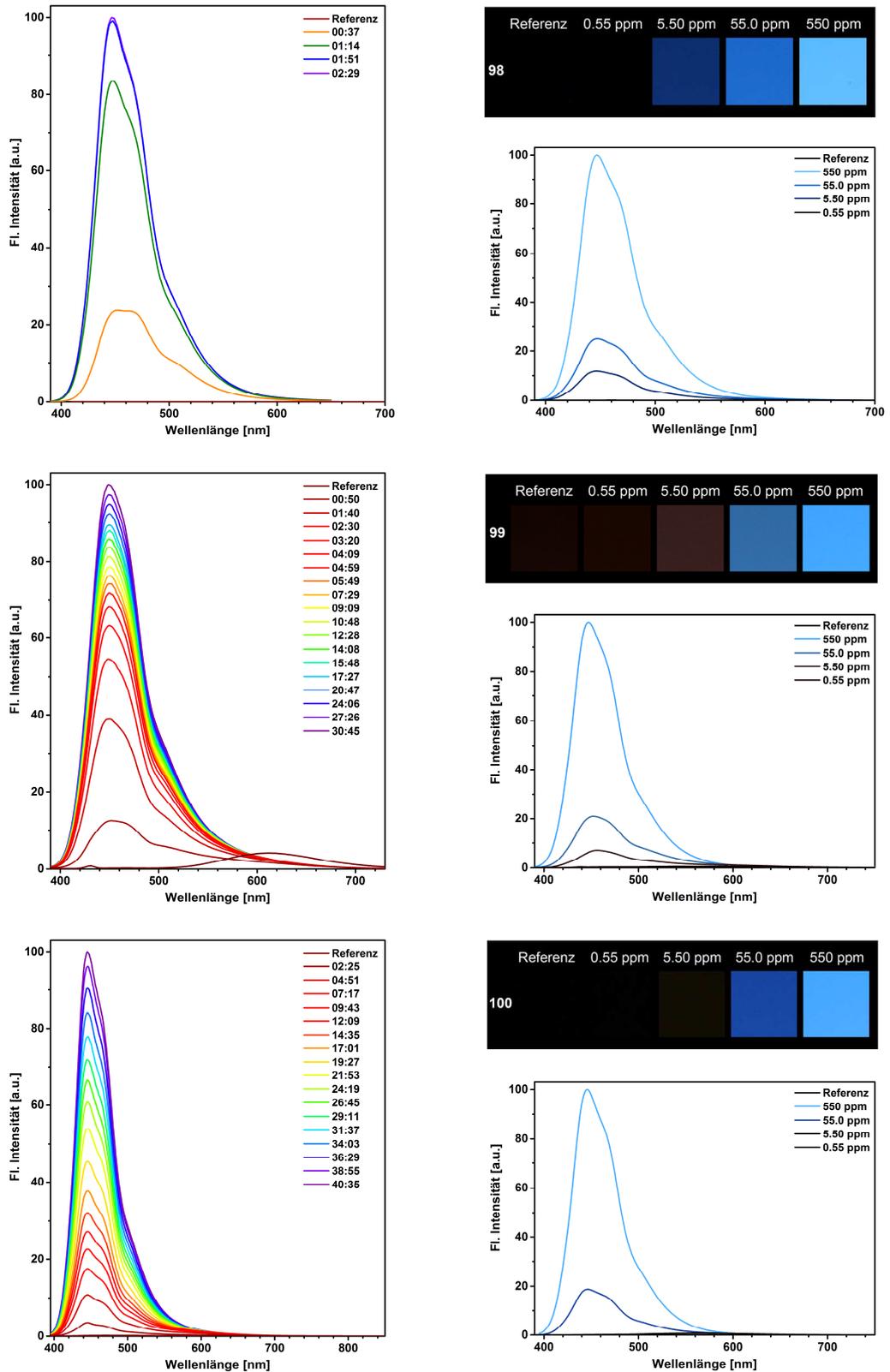
Interessanterweise zeigen die beiden isomeren Addukte **96** und **97** ein unterschiedliches Verhalten. Das Derivat **96** mit dem Pyridinstickstoff in *para*-Stellung zur Styrylachse erweist sich als reaktiver, während **97** als einzige ratiometrische Spezies nur in Anwesenheit von Propylendiamin (**7**) und Cadaverin (**8**) ausgeprägte Fluoreszenzsignale generiert.

Der Mechanismus der Wechselwirkung zwischen den Knoevenagel-Addukten und Aminen beruht vermutlich auf einer Michael-Addition an die aktivierte Doppelbindung (Schema 26), die zur Wiederherstellung des einfacheren DSB-Fluorophors und in diesem Zuge zu einer Blauverschiebung und einer Intensitätszunahme der Fluoreszenz führt.



**Schema 26:** Michael-Addition eines Amins an die Nitrovinyl-Einheit von **98**.

In Abbildung 61 sind die Ergebnisse der Versuche zur Untersuchung von Reaktionsgeschwindigkeit und Sensitivität der drei reaktivsten Knoevenagel-Addukte **98-100** in Anwesenheit des Modellanalyten Propylendiamin (**7**) dargestellt. Während die Reaktion von **98** mit Propylendiamin (**7**) bereits nach zwei Minuten beendet ist, benötigen die Addukte **99** und **100** zwischen 30 und 40 min. Demnach reagiert das Nitroolefin **98** ebenfalls deutlich schneller als der Dialdehyd **21** (Reaktionsende nach 30 min, siehe Anhang) unter identischen Bedingungen. Auch die Sensitivität von **98** ist im Vergleich zu der von **21** deutlich erhöht: **98** detektiert Propylendiamin bei einer Konzentration von 5.5 ppm (75  $\mu$ M) und ist damit um den Faktor zehn sensitiver als der Dialdehyd **21**, der denselben Analyten erst bei einer Konzentration von 55 ppm (750  $\mu$ M, siehe Anhang) erkennt. Die Detektionsgrenzen der Addukte **99** und **100** sind hingegen vergleichbar mit der von **21**. Um die Leistungsfähigkeit von **98** genauer zu untersuchen, wurden die Reaktionsgeschwindigkeiten und Detektionsgrenzen weiterer strukturell verschiedener Amin-Analyten bestimmt. In Gegenwart von Butylamin (**2**) als Beispiel für ein primäres Amin war die Reaktion nach drei Minuten beendet und nach Zugabe von Morpholin (**9**), einem sekundären Amin, dauerte die Reaktion nur eine Minute. Butylamin (**2**) und Morpholin (**9**) können beide oberhalb einer Konzentration von 750  $\mu$ M detektiert werden. Im Vergleich dazu vermag der Dialdehyd **21** Butylamin (**2**) erst ab 7.5 mM Konzentration zu erkennen. In Anwesenheit von Morpholin (**9**) kann keine Reaktion beobachtet werden.



**Abbildung 61:** Links: Zeitabhängige Entwicklung (mm:ss) der Emission nach Zugabe von Propylendiamin (120 ppm (vol)) zu einer Lösung (Wasser/THF = 9:1,  $c = 0.9 \mu\text{M}$ ) von **98** (oben), **99** (Mitte) und **100** (unten). Rechts: Photographische Abbildungen der Lösungen (Wasser/THF = 9:1,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **98** (oben), **99** (Mitte) und **100** (unten) und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von Propylendiamin zur Bestimmung des Detektionslimits.

Der leistungsfähigste Sensor **98** kann demnach nicht mit der Empfindlichkeit chromatographischer Methoden bei der Detektion von Aminen (0.05 nM) mithalten,<sup>[91]</sup> weist jedoch eine höhere Sensitivität auf als der von Lavigne<sup>[92]</sup> entwickelte Sensor. Ein von Zimmerman *et al.* entwickeltes Dosimeter erreicht ein Detektionslimit von 20 µM, jedoch wird THF anstatt Wasser als Lösungsmittel verwendet.<sup>[93]</sup>

Um die Diskriminierung der Amine besser zu visualisieren, wurden Autokorrelationsdiagramme erstellt. Dafür wurden die Koordinaten  $rgL$  der durch Digitalphotographie erhaltenen RAW-Daten verwendet.  $r$  und  $g$  sind Farbkoordinaten und  $L$  enthält die Intensitätsinformation, deren Einbeziehung in die Auswertung eine bessere Differenzierung ermöglichte. Die  $rgL$ -Werte wurden mit Hilfe der MANOVA-Statistik analysiert und die Abweichung  $\sigma$  berechnet:<sup>[44],[71]</sup>

$$\sigma_{m,n}(r, g, L) = \sqrt{\frac{\sum_{Fl}^{Fl} (r_n - r_m)^2 + (g_n - g_m)^2 + (L_n - L_m)^2}{3 * n_{Fl}}}$$

(Gleichung 2)

$$r = \frac{R}{R + G + B} \quad g = \frac{G}{R + G + B} \quad L = \sqrt{\frac{R^2 + G^2 + B^2}{3}}$$

(Gleichung 3 - 5)

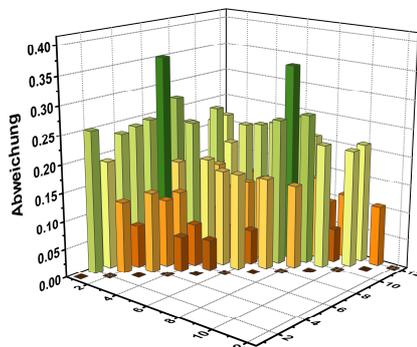
$\sigma$  = Abweichung;  $r, g$  = Farbkoordinaten;  $L$  = Intensität;  $n_{Fl}$  = Anzahl der Fluorophore;  $Fl$  = Fluorophor

In dieser Korrelation werden die in einem Wasser/THF-Gemisch (9:1) generierten Fluoreszenzantworten der sechs Fluorophore **21** und **96-100** in Gegenwart von Aminen berücksichtigt. Abbildung 62 zeigt die Korrelationen der Fluoreszenzsignale von elf Aminen und der Referenzlösung.<sup>ix</sup> Alle Amine konnten unterschieden werden und die Abweichung ist bei allen Aminkombinationen  $> 0.034$ . Die Amine (3), (7), (9) und (11) sind aufgrund gut differenzierter fluoreszenter Fingerabdrücke einfach unterscheidbar. Obwohl die Aminpaarungen (4) und (5) bzw. (2) und (8) ähnliche Fluoreszenzantworten induzieren, ist deren Differenzierung möglich ( $\sigma_{4,5} = 0.060$ ,  $\sigma_{2,8} = 0.036$ ).

Mittels Postfunktionalisierung konnten aus dem Dialdehyd **21** acht Knoevenagel-Addukte erhalten werden, die eine unterschiedliche Reaktivität gegenüber Aminen aufweisen. Das Nitroolefin **98** erwies sich als reaktivste Verbindung und ist um den Faktor zehn sensitiver als **21** unter

<sup>ix</sup> Die Auswertung der photographischen Daten und die Erstellung des Autokorrelationsdiagramms erfolgte durch Thimon Schwaebel, M.Sc.

vergleichbaren Bedingungen. Die Einbeziehung der Intensität bei der Erstellung des Autokorrelationsdiagramms resultierte in einer besseren Unterscheidung der Fluoreszenzantworten eines Sensorfeldes aus fünf Knoevenagel-Addukten **96-100** und dem Dialdehyd **21**.



**Abbildung 62:** Autokorrelationsdiagramm digitalphotographischer Aufnahmen (RAW rgL-Werte) von Lösungen (Wasser/THF = 9:1,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) der Fluorophore **21** und **96-100** nach Zugabe von Aminen. Grüne Säulen repräsentieren eine gute Unterscheidbarkeit und orangefarbene Säulen eine weniger gute.



## 5 Zusammenfassung

Aufgrund ihrer einfachen und effizienten Anwendbarkeit sind nicht-spezifische Sensorfelder in den letzten Jahrzehnten zu einer brauchbaren Alternative für konventionelle Methoden zur Unterscheidung von Aminen und Proteinen herangewachsen. Die Basis solcher Sensorfelder bilden leicht zugängliche Einzelkomponenten, die im Gegensatz zur molekularen Erkennung im menschlichen Körper nicht in der Lage sind spezifisch mit den untersuchten Analyten zu wechselwirken. Vielmehr wird durch unspezifische Interaktionen mit mehreren Einzelmolekülsensoren ein unverwechselbarer photophysikalischer Fingerabdruck der Analyten generiert, mit dessen Hilfe die Unterscheidung gelingt. Eine Verbindungsklasse, die eine ausgezeichnete Stabilität mit der Möglichkeit zur modularen Anpassung an individuelle Anforderungen bei der Konzeption von Sensorfeldern vereint, ist die der Distyrylbenzole (DSBs). Aldehydfunktionalisierte Derivate stellten bereits ihre Tauglichkeit als Amin-Dosimeter unter Beweis und der Transfer der Amin-detektion ins wässrige Medium wurde vollzogen.<sup>[38],[63]</sup>

Ziel dieser Arbeit war daher die Optimierung aldehydfunktionalisierter DSB-Derivate hinsichtlich ihrer Sensitivität und Selektivität für den Einsatz in chemischen Nasen/Zungen. Zur Synthese wurden zwei verschiedene Wege verfolgt, mit denen die modulare Einführung zusätzlicher Substituenten sowie löslichkeitssteigernder Seitenketten gelang. Symmetrische DSBs wurden vorwiegend über eine Heck-Route dargestellt, während die Synthese asymmetrischer Derivate über einen Syntheseweg, der zwei konsekutive Horner-Reaktionen beinhaltet, erfolgte. Auch in Anwesenheit empfindlicher funktioneller Gruppen war die Horner-Reaktion aufgrund wesentlich milderer Reaktionsbedingungen das Mittel der Wahl. Neben des erfolgreichen modularen Aufbaus neuartiger DSB-Derivate konnte ebenfalls eine Serie aminreaktiver Sensormoleküle durch Post-funktionalisierung *via* Knoevenagel-Kondensation erhalten werden.

Mit Ausnahme der mittels Knoevenagel-Kondensation erhaltenen Michael-Akzeptoren beruht die Detektion auf der Entstehung verschiedener Addukte durch Reaktion der Aldehyde mit den Aminen. In Gegenwart primärer Amine werden Imine gebildet und mit 1,n-Diaminen entstehen zyklische Aminale. In Präsenz sekundärer und tertiärer Amine konnte keine Reaktion festgestellt werden. Aufgrund der elektronischen Eigenschaften der neu entstandenen Funktionalitäten wird die Konjugation innerhalb des Fluorophors verringert. Dies spiegelt sich in der Vergrößerung der

HOMO-LUMO-Energielücke wider, woraus eine unterschiedlich starke hypsochrome Verschiebung der Fluoreszenz resultiert. Neben dieser kann eine bemerkenswerte Steigerung der Fluoreszenzintensität beobachtet werden.

Die Effizienz nicht-spezifischer Sensorfelder hängt in erheblichem Maße von der Umgebung der verwendeten Indikatoren ab. Demnach wurde die Auswirkung äußerer Einflüsse auf die Leistung der mit Hilfe von DSBs konstruierten Sensorfelder untersucht. Die Variation des pH-Werts konnte als zusätzlicher Faktor zur Erhöhung der Diversität innerhalb von Sensorfeldern genutzt werden, die zur Detektion von Analyten in wässrigem Medium konzipiert waren. Ausschlaggebend ist in diesem Zusammenhang der Protonierungsgrad der Analyten, der wiederum vom  $pK_b$ -Wert der Aminogruppen abhängt. Folglich konnte nur in basischem Milieu ( $pH \geq 9$ ) eine Adduktbildung anhand von Fluoreszenzantworten wahrgenommen werden. Diese wurden mittels Digitalphotographie und Fluoreszenzspektroskopie analysiert. Um die Sensitivität der einzelnen DSB-Derivate untereinander vergleichen zu können, wurden die Zeitkonstante und das Detektionslimit der Reaktion mit dem Modellanalyten Propylendiamin unter identischen Bedingungen bestimmt.

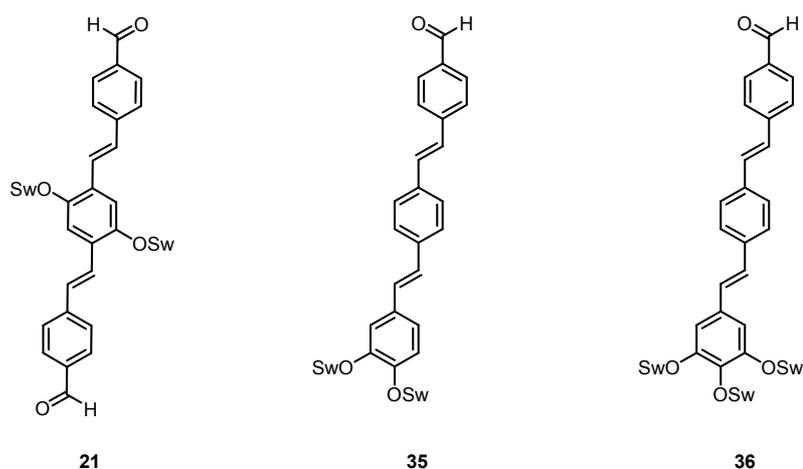
Ein anderes Konstruktionsprinzip wurde beim Aufbau von Sensorfeldern zur Detektion von Amindämpfen angewendet. Die Fluorophore wurden auf festen Trägermaterialien immobilisiert und in einem geschlossenen Gefäß dem Dampf von Aminen ausgesetzt. Aufgrund ihrer einfachen Handhabung und kostengünstigen Verfügbarkeit wurden unterschiedlich beschichtete Dünnschichtchromatographieplatten als Trägermaterialien ausgewählt. Wie schon bei den Sensorikexperimenten in wässriger Lösung wurden die unter Bestrahlung mit UV-Licht sichtbaren Fluoreszenzantworten digitalphotographisch festgehalten. Durch die Auswertung der photographischen Daten mit Hilfe der MANOVA-Statistik (*multivariate analysis of variance*) wurden Autokorrelationsdiagramme erstellt, die eine objektivere Differenzierung ermöglichen, als der visuelle Eindruck zulässt. Die Autokorrelationen wurden nach Trägermaterial klassifiziert und Silicagel konnte in diesem Zuge konstant als die am besten geeignete Festphase identifiziert werden.

## 5.1 Wasserlösliche Mono- und Dialdehyde

Die Synthese des bereits im Rahmen einer Diplomarbeit<sup>[38]</sup> dargestellten wasserlöslichen Dialdehyds **21** wurde optimiert und erfolgreich auf Multigrammmaßstab mit einer Gesamtausbeute von 72 % skaliert. Die symmetrische Verbindung zeichnet sich durch ihre einfache

Synthese und bemerkenswerte Effizienz bei der Detektion von Aminen aus und diente daher im Verlauf dieser Arbeit mehrmals als Referenz. Zusätzlich wurde sie als ergänzendes Fluorophor in mehreren Sensorfeldern eingesetzt.

Die asymmetrischen DSB-Monoaldehyde **35** und **36** waren über einen Syntheseweg zugänglich, der zwei konsekutive Horner-Reaktionen einschließt. Dieser erlaubte die Einführung von bis zu drei Oligoethylenglykol-Substituenten (Swallowtails, Sw) an einem der terminalen Benzolringe (Abbildung 63).



**Abbildung 63:** Strukturformeln der wasserlöslichen Mono- und Dialdehyde **21**, **35** und **36**.

Der Grund für die unerwartet geringen Quantenausbeuten (0 - 5 %) der Verbindungen in Wasser konnte durch quantenchemische Rechnungen ermittelt werden:<sup>x</sup> Intermolekularer Protonentransfer mit den Wassermolekülen im angeregten Zustand führt zu dessen Stabilisierung, wodurch eine strahlungslose Relaxation in den Grundzustand möglich ist.

Während die gepufferten Lösungen von **21** und **35** in Anwesenheit primärer Amine und 1,*n*-Diamine Fluoreszenzantworten zeigten, reagierte das Derivat **36** ausschließlich mit den Diaminen. Als niedrigste detektierbare Propylendiamin-Konzentration wurde bei allen drei Fluorophoren 75  $\mu$ M ermittelt. Unterschiede wurden hingegen bei den Reaktionszeiten festgestellt. Die Reaktionen der Monoaldehyde **35** und **36** waren nach 15 bzw. 17 min beendet und damit deutlich schneller als die des Dialdehyds **21** (23 min). Eine Erklärung hierfür ist vermutlich die weiter von der Aldehydfunktion entfernte Lage der elektronenschiebenden Swallowtail-Seitenketten und die damit einhergehende geringere Beeinträchtigung des Akzeptorcharakters.

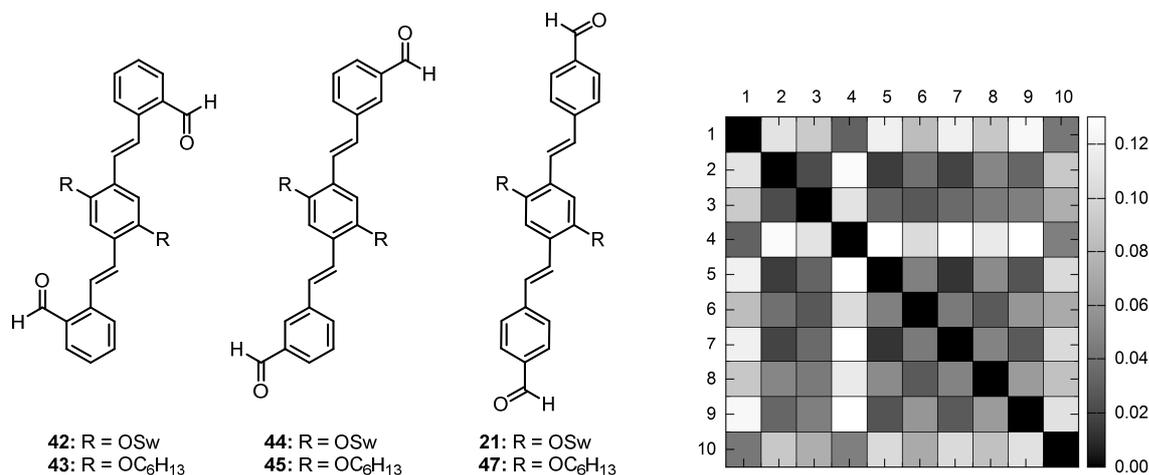
<sup>x</sup> Die quantenchemischen Rechnungen und deren Auswertung wurden durchgeführt von Prof. Andreas Dreuw, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR), Universität Heidelberg.

Auf Basis der drei DSB-Derivate **21**, **35** und **36** sowie unter Einbeziehung der pH-Abhängigkeit wurde ein Sensorfeld konstruiert, welches aufgrund gut differenzierbarer Fluoreszenzantworten eine exzellente Unterscheidung der eingesetzten Amine anhand des visuellen Eindrucks zulässt.

## 5.2 *Ortho*-, *meta*- und *para*-substituierte DSB-Dialdehyde

Die Dialdehyde **42-45** mit Aldehydfunktionen in *ortho*- und *meta*-Stellung zur Styrylachse konnten *via* Heck-Reaktion in Ausbeuten von 40 - 70 % erhalten werden. Das organolösliche Derivat **47** wurde hingegen mittels Horner-Reaktion synthetisiert.

Um die Eignung der wasserlöslichen Verbindungen zur Detektion von Aminen festzustellen, wurden zunächst gepufferte Lösungen der Dialdehyde **42** und **44** mit Aminen versetzt. Verbindung **42** zeigte lediglich in Gegenwart von Diaminen signifikante Fluoreszenzantworten, wohingegen **44** auch mit primären Aminen reagierte. Die generierten Signale waren jedoch mit bloßem Auge nur mäßig differenzierbar. Ein deutlich besseres Resultat wurde mit einem Sensorfeld zur Detektion von Amindämpfen erzielt. Die Immobilisierung auf festen Trägermaterialien (Alox, Silicagel und RP-Silicagel) erlaubte die Kombination der wasserlöslichen Sensoren **21**, **42** und **44** mit ihren organolöslichen Pendants **43**, **44** und **47** (Abbildung 64, links).



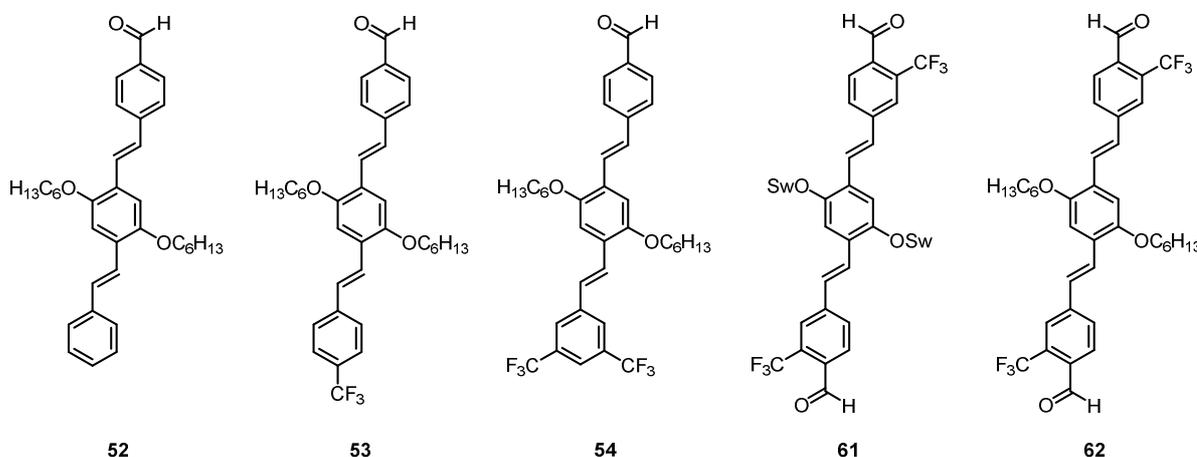
**Abbildung 64:** Links: Strukturformeln der Dialdehyde **21**, **42-45** und **47**. Rechts: Autokorrelationsdiagramm digital-photographischer Aufnahmen (RAW rg-Werte) der Fluorophore **21**, **42-45** und **47** auf Silicagel nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen. Wenn identische Farbinformationen korreliert werden, verschwindet die Abweichung  $\sigma_{m,n}$  (schwarze Quadrate auf der Diagonalen).

Bei der statistischen Auswertung (MANOVA) wurden die Fluoreszenzantworten nach Trägermaterial klassifiziert, wobei auf Silicagel die beste Differenzierung erreicht wurde. Die Amine

konnten anhand der Autokorrelationen (Abbildung 64, rechts) ausnahmslos unterschieden werden. Bei der Betrachtung von Korrelationen strukturell verwandter Amine, wie z. B. Butylamin (2) und *tert*-Butylamin (3), ist die ermittelte Abweichung jedoch gering. Dagegen kann Benzylamin (4) hervorragend von allen anderen Aminen differenziert werden.

### 5.3 Trifluormethylsubstituierte DSB-Derivate

Die Einführung elektronenziehender Trifluormethylgruppen in die DSB-Aldehyde sollte zu einer Erhöhung der Elektrophilie der Carbonylkohlenstoffe und somit zu einer Steigerung der Sensitivität führen. Zusätzlich wird aufgrund der verringerten Elektronendichte innerhalb der Fluorophore eine Rotverschiebung der Fluoreszenzantworten erwartet. In Vorversuchen wurde zunächst die Amin-Reaktivität der leicht zugänglichen Monoaldehyde **53** und **54**, bei denen die Trifluormethyl-Substituenten an dem der Carbonylfunktion gegenüberliegenden terminalen Benzolring angesiedelt sind, untersucht. Bei einem Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten von **53** und **54** mit der von Referenzverbindung **52** konnte kein gravierender Unterschied festgestellt werden. Auch die visuell wahrnehmbaren Eindrücke der Fluoreszenzantworten waren ähnlich.



**Abbildung 65:** Strukturformeln der Verbindungen **52-54**, **61** und **62**.

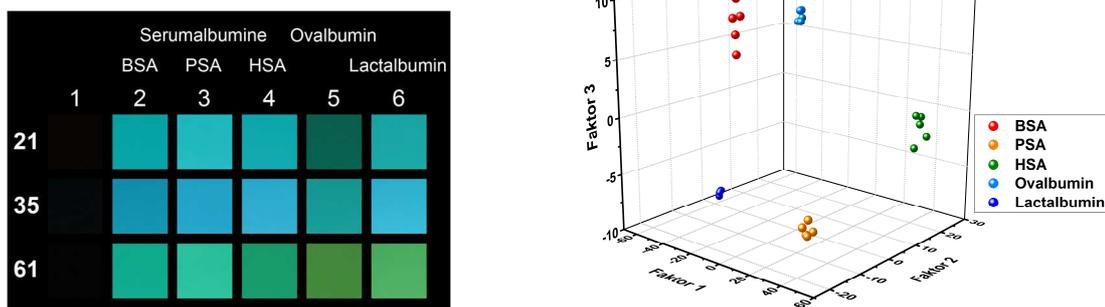
Erst die Einführung eines Trifluormethyl-Substituenten in Nachbarschaft zu den Aldehydgruppen, die im Zuge der Synthese von **61** und **62** (Abbildung 65) realisiert wurde, führte zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und einer bathochromen Verschiebung der Fluoreszenzantworten. Vor allem die von **61** in Anwesenheit von Aminen erzeugten Signale weisen eine bemerkenswerte Diversität auf und befürworten den Einsatz der Verbindung in Sensorfeldern (siehe Abschnitt 5.4).

## 5.4 Unterscheidung von Proteinen

Die drei wasserlöslichen DSB-Derivate **21**, **35** und **61** mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften konnten in den vorhergehenden Abschnitten durch besonders gut differenzierbare Fluoreszenzsignale bei der Detektion von Aminen auf sich aufmerksam machen und wurden daher zum Aufbau eines leistungsfähigen Sensorfeldes zur Unterscheidung von Proteinen herangezogen. Der Dialdehyd **21** demonstrierte gegenüber Aminosäuren jedoch eine eingeschränkte Aktivität, da nur in Gegenwart von Cystein und Lysin Fluoreszenzantworten registriert werden konnten. Diese werden durch die Bildung von N,S-Aminalen und Iminen der Aldehyde mit den reaktiven Seitenketten der Aminosäuren induziert.<sup>[10,72]</sup> Demnach wurde für den Detektionsmechanismus in Gegenwart von Proteinen ebenfalls Interaktion mit den funktionellen Aminosäureseitenketten angenommen.

Gepufferte DSB-Lösungen unterschiedlicher pH-Werte (pH 7, 9, 11, 13) wurden mit jeweils einem Mitglied sieben unterschiedlicher Proteinfamilien versetzt. Dabei stellte sich das cysteinreiche BSA als reaktivster Analyt heraus. Dies war Anlass genug um das Sensorfeld vor eine besondere Herausforderung zu stellen: Die Differenzierung strukturell eng verwandter Albumine. BSA, PSA und HSA, sowie Ovalbumin und Lactalbumin rufen eine Blauverschiebung der Emission in Verbindung mit einer unterschiedlichen Intensitätserhöhung in Abhängigkeit vom Cysteingehalt der Albumine hervor. Alleine aufgrund des visuellen Eindrucks erschien die Differenzierung der Albumine problematisch. Daher wurde auf ein statistisches Klassifizierungsverfahren zurückgegriffen. Mittels linearer Diskriminanzanalyse (LDA) gelang schließlich die effiziente Diskriminierung der strukturell ähnlichen Albumine (Abbildung 66). Zusätzlich konnte sich das Sensorfeld auf Basis der Verbindungen **21**, **35** und **61** im Zuge der Unterscheidung kommerziell erhältlicher Eiweißshakes auch bei komplexen Gemischen bewähren.

Dies zeigt, dass das Sensorfeld eine vielversprechende und zeitsparende Alternative zu etablierten Detektionsverfahren, wie z. B. Enzymassays und der Kombination von Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie darstellt.



**Abbildung 66:** Links: Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten wässriger, gepufferter Lösungen (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **21**, **35** und **61** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Albumine bzw. Aminosäuren und einer Reaktionszeit von 1 h. 1) Referenz, 2) BSA, 3) PSA, 4) HSA, 5) Ovalbumin, 6) Lactalbumin. Rechts: Kanonisches Modell für die ersten drei Faktoren der vereinfachten Signalmuster des aus **21**, **35** und **61** bestehenden Sensorfeldes in Anwesenheit fünf verschiedener Albumine.

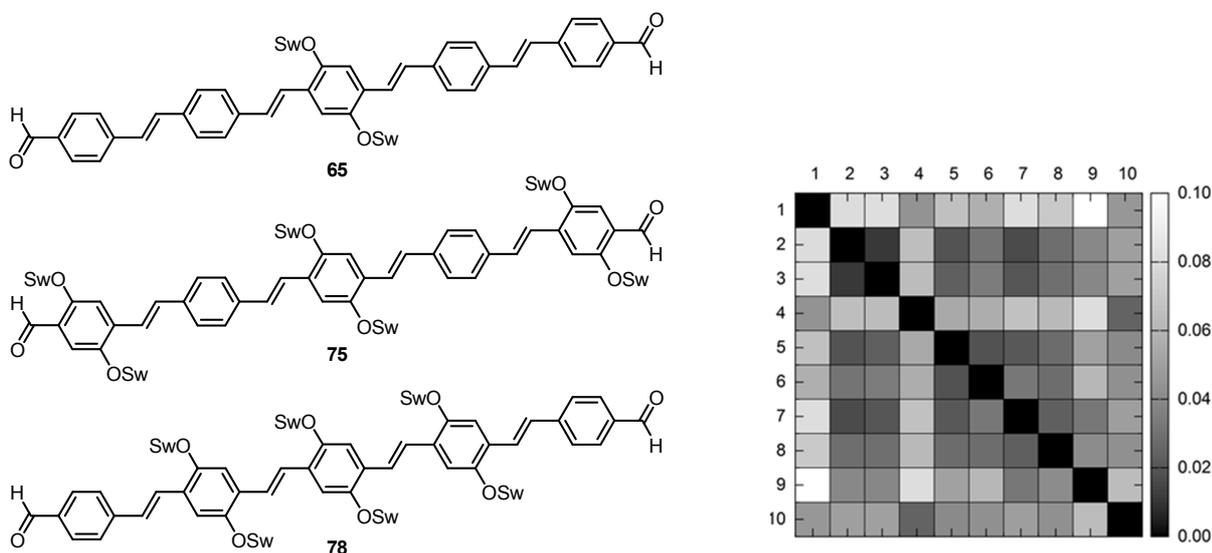
## 5.5 Pentamere Phenylvinylene

Bei DSBs handelt es sich um trimere Phenylvinylene. Die Emission höherer Homologe ist aufgrund des ausgedehnten  $\pi$ -Elektronensystems bathochrom verschoben. Dieses Phänomen kann in Anwesenheit von Aminen zur Generierung von Fluoreszenzantworten ausgenutzt werden, die sich von denen der DSB-Derivate unterscheiden, wodurch eine erhöhte Diversität innerhalb nicht-spezifischer Sensorfelder erzielt werden kann. Drei pentamere Phenylvinylene **65**, **75** und **78** wurden mittels Sequenzen von Horner- und Heck-Reaktionen dargestellt (Abbildung 67, links). Die Synthese erwies sich aufgrund der geringen Stabilität einiger Zwischenstufen, sowie der aufwendigen Aufreinigung der swallowtailsubstituierten Verbindungen als anspruchsvoll. Die Einführung von zwei Oligoethylglykol-Einheiten reichte aufgrund der Verlängerung des Rückgrates nicht aus, um **65** in Wasser lösen zu können. Daher wurden im Zuge der Synthese von **75** und **78** sechs Swallowtail-Substituenten angefügt, was zu einer hervorragenden Wasserlöslichkeit führte.

Die Absorptions- und Emissionsspektren zeigen die erwartete Rotverschiebung. Da HOMO und LUMO vorwiegend auf den zentralen Benzolringen lokalisiert sind, hat die Substitution dieser den

größten Einfluss auf die Energielücke zwischen den Grenzorbitalen und induziert eine stärkere bathochrome Verschiebung in Absorption und Emission.<sup>xi</sup>

Die beiden wasserlöslichen Pentamere **75** und **78** wurden hinsichtlich ihrer Sensitivität bei der Detektion von Aminen in gepufferter Lösung (pH 11) untersucht. Die Empfindlichkeit der reaktiveren Verbindung **75** ist mit der des DSB-Dialdehyds **21** vergleichbar. In einem festphasen-immobilisierten Sensorfeld zur Detektion von Amindämpfen wurden die höheren Homologe **65**, **75** und **78** mit den Aldehyd-DSBs **21** und **47** kombiniert. Unter Verwendung von Silicagel als am besten geeignetes Trägermaterial zeigen alle Amine zur Unterscheidung ausreichende Abweichungen im Autokorrelationsdiagramm der mittels MANOVA analysierten digitalphotographischen Daten (Abbildung 67, rechts).



**Abbildung 67:** Links: Strukturformeln der pentameren Phenylvinylene **65**, **75** und **78**. Rechts: Autokorrelationsdiagramm von digitalphotographischen Aufnahmen (RAW rg-Werte) der Fluorophore **21**, **47**, **65**, **75** und **78** auf Silicagel nach 20-stündiger Einwirkung von Amindämpfen. Wenn identische Farbinformationen korreliert werden, verschwindet die Abweichung  $\sigma_{m,n}$  (schwarze Quadrate auf der Diagonalen).

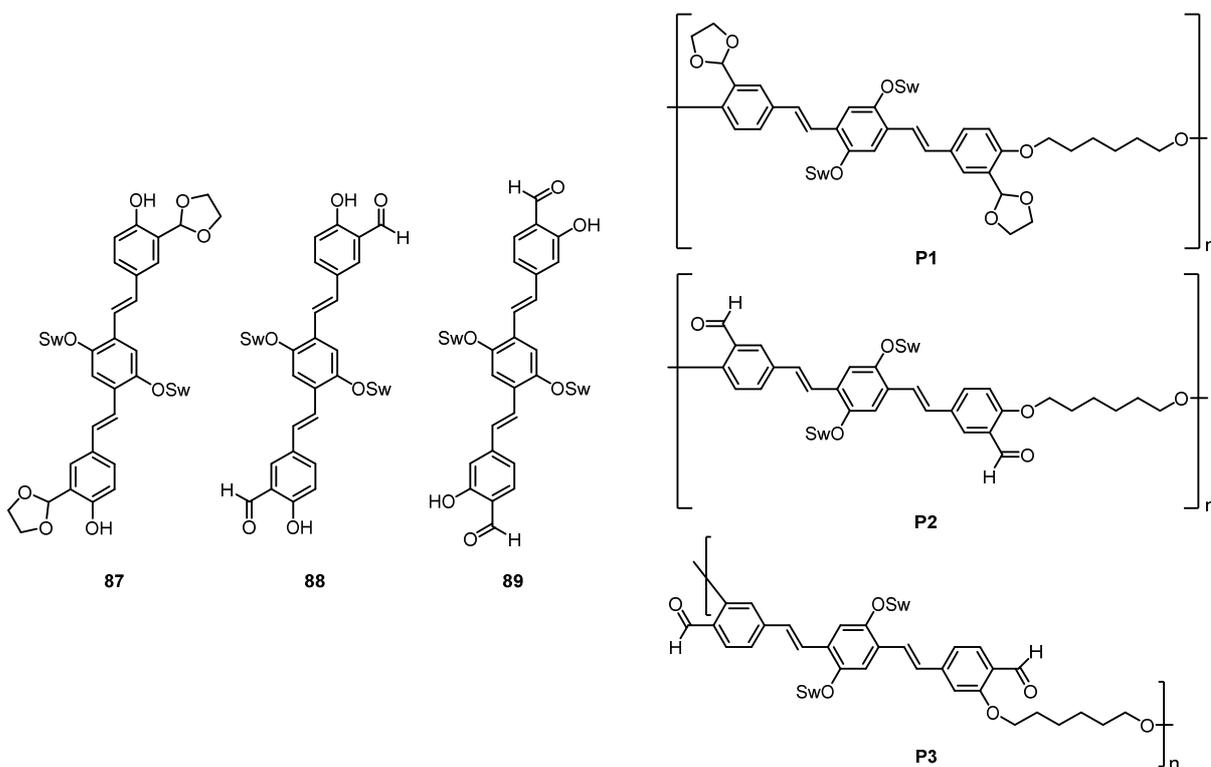
## 5.6 Salicylaldehyd-DSBs und nicht-konjugierte Polymere

Als weitere Maßnahme zur Erhöhung der Sensitivität von DSB-Aldehyden war die Einführung von Hydroxylgruppen in Nachbarschaft zur Carbonylfunktion vorgesehen. Durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Iminstickstoff und der Hydroxylgruppe sollten die gebildeten

<sup>xi</sup> Die quantenchemischen Rechnungen und deren Auswertung wurden durchgeführt von Katharyn Fletcher, M.Sc. und Prof. Andreas Dreuw, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR), Universität Heidelberg.

Addukte stabilisiert und somit eine gesteigerte Empfindlichkeit der Sensormoleküle erreicht werden. Die dargestellten Salicylaldehyd-DSBs **88** und **89** konnten jedoch nicht als Amin-Dosimeter verwendet werden, da die Anwesenheit der Hydroxylgruppen zu Fluoreszenzlöschung führte.<sup>[89]</sup>

Um dieses unerwünschte Phänomen zu umgehen, wurden die beim Amin-Nachweis störenden Hydroxylgruppen im Zuge einer Polymerisation mit 1,6-Diiodhexan in Alkoxyeinheiten umgewandelt. Die dadurch in sehr guten Ausbeuten (74 - 86 %) erhaltenen Polymere **P1-P3** (Abbildung 68) waren im Gegensatz zu ihren Monomeren **87-89** nicht mehr wasserlöslich. Für die Polymerisation war eine Schützung der Aldehydgruppen der Monomere nicht notwendig, da bei der Polymerisation von **88** und des entsprechenden Acetals **87** vergleichbare Molekulargewichte (40 - 55 kDa) erreicht wurden.



**Abbildung 68:** Strukturformeln der Monomere **87-89** und der entsprechenden Polymere **P1-P3**.

Vor allem bei den in Wasser unlöslichen Polymeren **P1-P3** konnten die Vorteile der Festphasenimmobilisierung auf Alox- und Silicagel-DC-Platten ausgenutzt werden. In Kombination mit den Monomeren **87-89** und ergänzt durch **47** wurde ein effizientes Sensorfeld zur Differenzierung der Dämpfe neun verschiedener, flüchtiger Amine konstruiert. Die digitalphotographisch erfassten Fluoreszenzantworten wurden nach Trägermaterial klassifiziert und unter Verwendung der MANOVA-Statistik miteinander korreliert. Alle Korrelationen zeigen Abweichungen, die für eine

mühevolle Unterscheidung der Analyten sprechen. Erwartungsgemäß können die strukturell ähnlichen Diamine Ethylendiamin (6) und Propylendiamin (7), sowie die ebenfalls verwandten primären Amine Butylamin (2) und *tert*-Butylamin (3) nur mäßig differenziert werden.

## 5.7 Knoevenageladdukte

Durch Postfunktionalisierung des wasserlöslichen Dialdehyds **21** mittels Knoevenagel-Kondensation wurde eine Serie von Michael-Systemen mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Akzeptorcharakter erhalten (Abbildung 69). Da die Addukte trotz zweier Swallowtail-Substituenten nicht wasserlöslich waren, wurden die Sensorikexperimente in einem Wasser/THF-Gemisch (9:1) durchgeführt. Die Dicyanovinylverbindung **93** ist so reaktiv gegenüber Nucleophilen, dass in Gegenwart von Wasser teilweise Hydrolyse erfolgte. Daher ist die Verbindung nicht für die Amin-Detektion in Wasser/THF geeignet. Die Addukte **94** und **95** zeigten keine Reaktion gegenüber Aminen, während **96** und **97** nur langsam reagierten. Die Sensitivität der Verbindungen **99** und **100** in Gegenwart von Aminen ist vergleichbar mit der des Dialdehyds **21** unter entsprechenden Bedingungen, wohingegen das Nitroolefin **98** als deutlich potenterer Akzeptor herausragt.

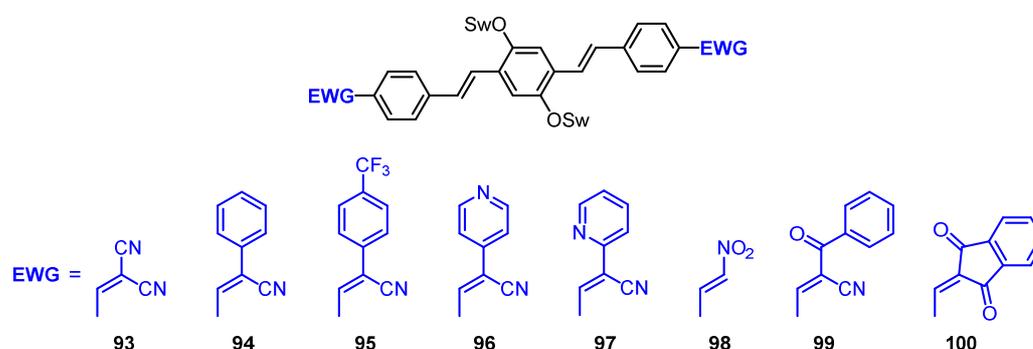
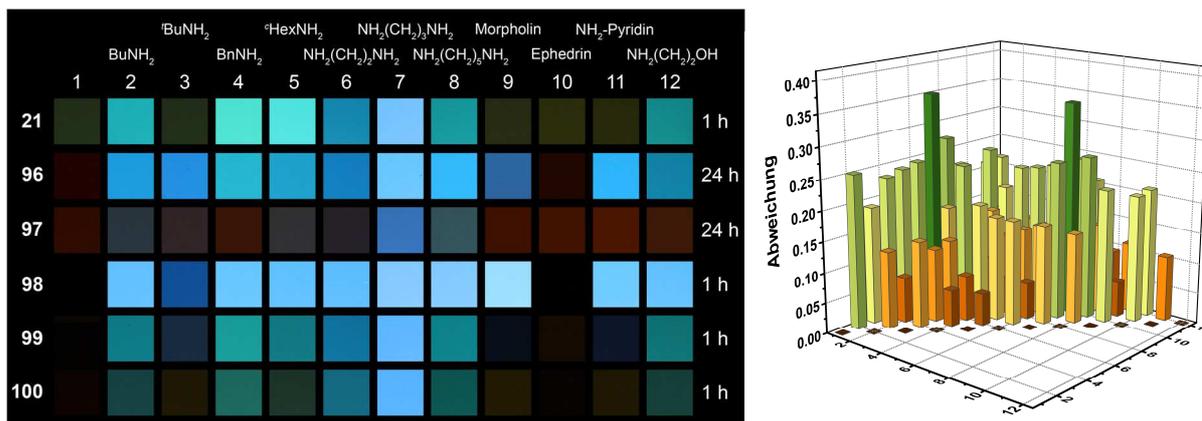


Abbildung 69: Strukturformeln der Knoevenagel-Addukte **93-100**.

Das Nitroolefin **98** vermag den Modellanalyten Propylendiamin bei einer Konzentration von 5.5 ppm (75  $\mu$ M) zu detektieren (**21** erst bei einer zehnmal höheren Konzentration). Ähnlich verhält sich die Reaktionsgeschwindigkeit: Während **21** für eine vollständige Umsetzung ca. 30 min benötigt, ist die Reaktion von **98** mit Propylendiamin bereits nach zwei Minuten beendet.

Die in Wasser/THF generierten Fluoreszenzantworten von **21** und **96-100** (Abbildung 70, links) wurden photographisch festgehalten und im Zuge der Auswertung mittels MANOVA-Statistik korreliert (Abbildung 70, rechts).



**Abbildung 70:** Links: Photographische Abbildungen der Fluoreszenzantworten von Lösungen (Wasser/THF = 9:1,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) der Fluorophore **21** und **96-100** nach Zugabe eines Überschusses der aufgeführten Amine und der angegebenen Reaktionszeit. 1) Referenz, 2) Butylamin, 3) *tert*-Butylamin, 4) Benzylamin, 5) Cyclohexylamin, 6) Ethylendiamin, 7) Propylendiamin, 8) Cadaverin, 9) Morpholin, 10) Ephedrin, 11) 4-Aminopyridin, 12) Ethanolamin. Rechts: Autokorrelationsdiagramm digitalphotographischer Aufnahmen (RAW rgL-Werte) von Lösungen (Wasser/THF = 9:1,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) der Fluorophore **21** und **96-100** nach Zugabe von Aminen. Grüne Säulen repräsentieren eine gute Unterscheidbarkeit und orangefarbene Säulen eine weniger gute.

Die Abweichung war bei allen Aminkombinationen  $> 0.034$ , d. h. alle Amine konnten unterschieden werden. Aufgrund gut differenzierbarer fluoreszenter Fingerabdrücke gelingt die Unterscheidung der Amine 3, 7, 9 und 11 leicht. Obwohl die Aminpaarungen 4 und 5 bzw. 2 und 8 ähnliche Signale induzieren, ist deren Differenzierung möglich ( $\sigma_{4,5} = 0.060$ ,  $\sigma_{2,8} = 0.036$ ).

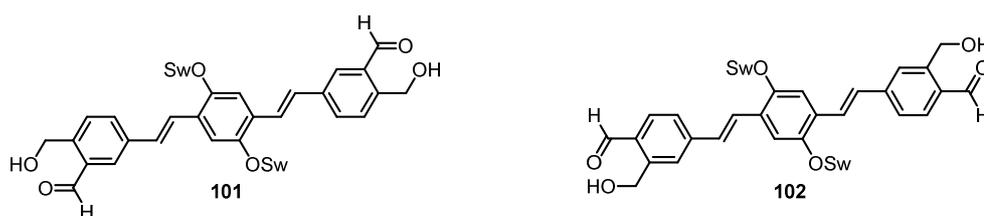
## 5.8 Ausblick

Die vorliegende Arbeit demonstriert, dass Amine anhand photographischer bzw. fluoreszenzspektroskopischer Daten, welche aus nicht-selektiven Sensorfeldern erhalten wurden, hervorragend detektiert und unterschieden werden können. Mit dem Einsatz eines der Sensorsysteme zur Detektion von Proteinen als Analyten komplexerer Struktur wurde bereits ein Schritt in Richtung biochemischer und medizinischer Anwendungen getan. Weitere relevante Bioanalyten und pharmazeutisch aktive Wirkstoffe sollten in dieser Hinsicht getestet werden.

Serumalbumine sind am Transport wasserunlöslicher Biomoleküle, wie z. B. Fettsäuren und einiger Vitamine im Blutkreislauf beteiligt, wechselwirken aber auch mit zahlreichen Wirkstoffen.<sup>[94]</sup> Eine interessante Fragestellung ist in diesem Kontext, ob die Anwesenheit von Wirkstoffen die Fluoreszenzantworten des im Rahmen dieser Arbeit zur Differenzierung von

Albuminen angewendeten Sensorfelds beeinflussen kann und sich daraus die Möglichkeit zur Unterscheidung der Wirkstoffe ergibt.

Dank ihres modularen Aufbaus und der einfachen Einführung unterschiedlichster Funktionalitäten ist die Anwendung DSB-basierter Sensorfelder nicht auf die Detektion von Aminen beschränkt. DSB-Derivate werden daher in der Arbeitsgruppe Bunz auch zur Unterscheidung von Metallionen<sup>[28],[70]</sup> und Carbonsäuren<sup>[44],[71]</sup> eingesetzt. Zusätzlich lassen sich aufgrund der Effektivität der verwendeten Syntheserouten schnell neue Sensormoleküle zur Optimierung der Leistungsfähigkeit nicht-spezifischer Sensorfelder aufbauen. Um den Ansatz der Stabilisierung bei der Reaktion mit Aminen gebildeter Addukte durch Wasserstoffbrückenbindung weiter zu verfolgen, erscheint eine Einführung indirekt mit dem Fluorophor verknüpfter Hydroxylgruppen vielversprechend. Mit Hilfe eines Linkers zwischen Hydroxylgruppe und Fluorophor sollte die von Fahrni beschriebene Fluoreszenzlöschung umgangen werden.<sup>[89]</sup> Mögliche Zielstrukturen **101** und **102** sind in Abbildung 71 dargestellt.



**Abbildung 71:** Strukturvorschläge zur Realisierung einer Sensitivitätserhöhung durch Wasserstoffbrückenbildung.

Verbesserungsbedarf besteht ebenso bei der Konstruktion der Sensorfelder. Sensorikexperimente in Lösung sind zeitaufwendig, weshalb ein großer Durchsatz schwer erreichbar ist. Abhilfe würde hier die Verwendung eines Mikrotiterplattenlesegeräts schaffen. Dieses ermöglicht die schnelle Aufzeichnung großer fluoreszenzspektroskopischer Datenmengen, die mit den photographischen Daten verglichen oder kombiniert und anschließend unter Verwendung statistischer Klassifizierungsverfahren wie Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis*, PCA) oder lineare Diskriminanzanalyse (LDA) ausgewertet werden könnten. Auch bei Sensorfeldern auf festen Trägermaterialien sind andere Prozessierungsverfahren denkbar. In der Arbeitsgruppe werden derzeit Poly(*para*-phenylenethinyl)en (PPE) mittels Tintenstrahldruckern verdruckt.<sup>[95]</sup> Eine wichtige Voraussetzung für gute Druckergebnisse ist eine hohe Viskosität. Aufgrund der Swallowtail-Substituenten weisen einige der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Sensormoleküle eine ausreichende Viskosität auf, um sie auf Papier drucken zu können. Das Verdrucken der Sensoren auf Papier wäre eine einfach realisierbare und alltagsnahe Variante zur Konstruktion festphasenimmobilisierter Sensorfelder.

---

Während der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf der Synthese optimierter Einzelmolekülsensoren und der Konstruktion der Sensorfelder lag, werden derzeit von Thimon Schwaebel, M.Sc. neuartige Methoden zur Auswertung der photographischen Daten erarbeitet und angewendet.<sup>[96]</sup> Die Kombination der aufgeführten Konzepte könnte nicht-spezifische Sensorfelder zu noch leistungsfähigeren Werkzeugen zur Detektion und Diskriminierung verschiedenster Analyte machen.



## 6 Experimenteller Teil/Experimental Section

### 6.1 General Remarks

All reactions requiring exclusion of oxygen and moisture were carried out in heat-gun dried glassware under a dry and oxygen free nitrogen atmosphere. All chemicals and proteins were purchased from Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH, Seelze (Germany), Acros Organics, Geel (Belgium) or kindly donated by Prof. G. Helmchen and were used as received. Absolute solvents were dried with a MBraun MB SPS-800 solvent purification system. Buffers were purchased from VWR (Germany): pH 7 ( $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), pH 9 ( $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{NaOH}/\text{KCl}$ ), or from Sigma Aldrich: pH 11 ( $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{NaOH}/\text{KCl}$ ), pH 13 (glycine/ $\text{NaOH}/\text{NaCl}$ ). Deuterated solvents were purchased from Deutero GmbH, Kastellaun (Germany).

**Column Chromatography:** Column chromatography was performed using silica gel (particle size: 0.040-0.063 mm) or aluminium oxide (neutral) from Macherey, Nagel & Co. KG, Düren (Germany). For thin layer chromatography Polygram Sil G/UV 254 or Polygram Alox N/UV 254 plates from Macherey, Nagel & Co. KG, Düren (Germany) were used and examined under UV-light irradiation ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  and  $365 \text{ nm}$ ).

**Size Exclusion Chromatography (SEC):** Size exclusion chromatography was performed on Bio-Beads S-X1™ polystyrene beads (200 - 400 mesh) purchased from Bio-Rad.

**Gel Permeation Chromatography (GPC):** Number average molar mass ( $M_n$ ), mass average molar mass ( $M_w$ ) and polydispersity indices ( $M_w/M_n$ ) of polymers were assessed by a gel permeation chromatography setup containing a DG-2080-53, a LV-2080-03 and a PU-2080 from Jasco. As detectors a UV-2075 detector and a RI-2031 refractometer were used. Calibration was achieved using three standards containing each four near-monodispers polytyrene probes. Chloroform was used for elution of the polymers. Data was processed using PSS WinGPC Unity software.

**Melting points (Mp):** Melting points were determined in open glass capillaries with a Melting Point Apparatus MEL-TEMP (Electrothermal, Rochford, UK) and are not corrected.

**$^1\text{H}$  NMR Spectroscopy:** NMR spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  at room temperature on a Bruker DRX 300 (300 MHz), Bruker Avance III 300 (300 MHz), Bruker Avance III 400 (400 MHz), Bruker Avance III 500 (500 MHz) or Bruker Avance III 600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million (ppm) and are referenced internally to the solvent signals.<sup>[97]</sup>  $^1\text{H}$  NMR

spectra assignments are reported as follows (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, m = multiplet, br = broad signal; coupling constant(s) in Hz; integration). NMR spectra were integrated and processed using the software TopSpin 3.2 (Bruker).

**<sup>13</sup>C NMR Spectroscopy:** NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> or C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> at room temperature on a Bruker DRX 300 (75 MHz), Bruker Avance III 300 (75 MHz), Bruker Avance III 400 (100 MHz), Bruker Avance III 500 (125 MHz) or Bruker Avance III 600 (150 MHz) spectrometer. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in parts per million (ppm) and are referenced internally to the solvent signals.<sup>[97]</sup> NMR spectra were processed using the software TopSpin 3.2 (Bruker).

**High Resolution Mass Spectrometry (HR-MS):** High resolution mass spectra were recorded by the University of Heidelberg Mass Spectrometry Facility under the direction of Dr. J. Gross. All methods were recorded using the following instruments: Vacuum Generators ZAB-2F (EI<sup>+</sup>), Finnigan MAT TSQ 700 (ESI<sup>+</sup>), JEOL JMS-700 (FAB<sup>+</sup>).

**Elemental Analysis:** Elemental analysis was performed by the Microanalytical Laboratory of the University of Heidelberg using an Elementar Vario EL machine.

**Infrared (IR) Spectroscopy:** IR spectra were recorded neat on a Jasco FT/IR-4100 spectrometer. The positions of the peaks are reported in wavenumbers (cm<sup>-1</sup>).

**Photographs:** Photographs were taken under UV-light irradiation ( $\lambda = 365$  nm) using a Canon EOS 7D camera equipped with a Canon EF-S 66 mm objective. Fixed Settings: JPEG format, ISO value 100, aperture F2.8, white balance 6500K and Adobe RGB 1986 color space.

**UV-VIS and Fluorescence Spectroscopy:** Absorption spectra were recorded on a Jasco UV-VIS V-660 Spectrophotometer. Fluorescence spectra were recorded on a Jasco FP-6500 Spectrofluorometer.

**Fluorescence Quantum Yields:** Quantum yields were determined using a PTI Quantmaster emission spectrometer equipped with an integration sphere (LabSphere<sup>®</sup>, diameter 6'', coated with Spectrafect<sup>®</sup>). The system was calibrated with a primary light source<sup>[98]</sup> and the procedure from Würth *et al.* was used.<sup>[99]</sup> For determination of quantum yields the following formula was used:

$$\phi_{fl} = \frac{N_{Em}}{N_{Abs}} = \frac{\int_{\lambda_{em1}}^{\lambda_{em2}} \lambda_{em} (I_{Sam}(\lambda_{em}) - R * I_{Sol}(\lambda_{em})) d\lambda_{em}}{\int_{\lambda_{ex1}}^{\lambda_{ex2}} \lambda_{ex} (I_{Sol}(\lambda_{ex}) - I_{Sam}(\lambda_{ex})) d\lambda_{ex}}$$
$$R = \frac{I_{Sam; max}(\lambda_{ex})}{I_{Sol; max}(\lambda_{ex})}$$

$I_{Sol}$  and  $I_{Sam}$  are the intensity-, background- and real-time-corrected spectra of solvent and sample,  $R$  refers to a light background correction factor and is only used for the emission spectrum of the sample. All quantum yields were determined thrice. If the values were in the same range ( $\pm 5\%$ ), the average was used.

**Fluorescence lifetimes:** Fluorescence lifetimes were determined using a Horiba Jobin Yvon FluoroCube equipped with a Horiba Pulsed Diode light source (excitation wavelength: 376 nm) and a Horiba Single Photon counting controller.

**Software:** Microsoft Word 2013 was used to write this thesis, chemical formulas were drawn using ChemDraw Ultra 13.0 by Cambridgesoft and graphs were processed with OriginPro 2015G by OriginLab Corp. NMR spectra were processed using Topspin 3.2 (Bruker) and linear discriminant analysis (LDA) was performed using SYSTAT 13.0.

## 6.2 General Procedures

### General Procedure 1 (GP1): $S_N2$ Reaction with Swallowtail Tosylate

To a degassed solution of swallowtail tosylate **19** (1.10 eq per hydroxyl group) in 2-butanone  $K_2CO_3$  (3.00 eq per hydroxyl group) and the aromatic alcohol (1.00 eq) were added. The mixture was stirred at 75 °C for 4 d. The salts were filtered off through Celite with DCM as eluent and the filtrate was dried over  $MgSO_4$ . The solvents were removed by rotary evaporation and the crude product was purified by column chromatography.

### General Procedure 2 (GP2): Synthesis of DSBs by Heck Reaction

Under a nitrogen atmosphere the diiodobenzene (1.00 eq) and the vinyl compound (2.20 eq) were dissolved in dry DMF.  $Pd(OAc)_2$  (4 mol%), tris(*o*-tolyl)phosphine (0.20 eq) and triethylamine (1 mL per 1 g aryl iodide) were added and the mixture was stirred at 100 - 120 °C for 48 - 72 h. After the reaction mixture was cooled to ambient temperature, it was poured into water to give a suspension which was extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine,

dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography.

### **General Procedure 3 (GP3): Synthesis of DSBs by Horner Coupling**

Phosphonates: Under a nitrogen atmosphere the phosphonate (1.10 eq) was dissolved in dry THF and the solution was cooled to 0 °C.  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1.20 eq) was added carefully and the mixture was stirred at 0 °C for 10 min before the aldehyde (1.00 eq) was added portionwise. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight.

Bisphosphonates: Under a nitrogen atmosphere the bisphosphonate (1.00 eq) was dissolved in dry THF and the solution was cooled to 0 °C.  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (2.30 eq) was added carefully and the mixture was stirred at 0 °C for 10 min before the aldehyde (2.10 eq) was added portionwise. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight.

Workup: After quenching the reaction by addition of a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were removed by rotary evaporation. The crude product was purified by column chromatography.

### **General procedure 4 (GP4): Deacetalization with *p*-toluenesulfonic acid**

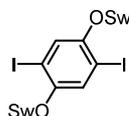
The crude acetal (1.00 eq) was dissolved in acetone/water = 3:1 and a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid was added. The solution was stirred at rt overnight before the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and DCM. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated.

### **General procedure 5 (GP5): Preparation of polymers P1-P3**

The corresponding monomer (100 mg, 1.00 eq) was dissolved in acetone (2 mL) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.00 eq) was added. The suspension was stirred for 10 min at rt and 1,6-diodohexane (1.00 eq) was added. The mixture was stirred at rt for 3 d. The resulting slurry was diluted with THF and the solution was dropped into water. The precipitate was filtered off, washed with water (3 x 40 mL), dissolved in THF again and precipitated in cooled hexanes. The polymer was filtered off and dried under reduced pressure.

## 6.3 Synthesis

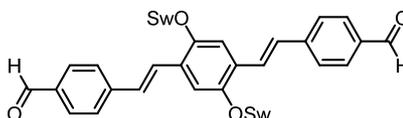
### 13,13'-[(2,5-Diodobenzene-1,4-diyl)bis(oxy)]bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosane) (25)



Swallowtail tosylate **19** (10.0 g, 18.6 mmol),  $K_2CO_3$  (7.00 g, 50.6 mmol) and diiodohydroquinone (3.05 g, 8.44 mmol) were reacted according to **GP1**. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.18) afforded a slightly yellow oil (7.81 g, 7.13 mmol, 85 %).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.44 (s, 2H), 4.38 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.77-3.60 (m, 48H), 3.56-3.52 (m, 8H), 3.37 (s, 12H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  153.5, 126.1, 88.1, 81.0, 72.1, 71.3, 71.0-70.7 (m), 59.2. IR ( $cm^{-1}$ ): 2868, 1462, 1348, 1299, 1249, 1200, 1099, 1051, 938, 849, 776, 540. HRMS (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{40}H_{72}O_{18}I_2Na$  1117.2706, found 1117.2682.

### 4,4'-((1E,1'E)-(2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)-1,4-phenylene)-bis(ethene-2,1-diyl))dibenzaldehyde (21)

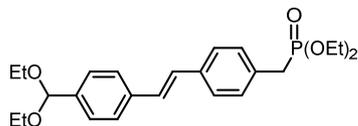


Compound **25** (7.39 g, 6.75 mmol), 4-ethenylbenzaldehyde (2.05 g, 15.5 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (60.6 mg, 270  $\mu$ mol), tris(*o*-tolyl)phosphine (411 mg, 1.35 mmol) and triethylamine (7.5 mL) were dissolved in dry DMF (150 mL) and reacted according to **GP2** for 48 h. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.14) afforded the desired compound as a viscous yellow oil (6.31 g, 5.72 mmol, 85 %).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.99 (s, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 4H), 7.69-7.64 (m, 6H), 7.38 (s, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 4.54 (quin,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 3.79-3.78 (m, 8H), 3.71-3.56 (m, 40H), 3.51-3.47 (m, 8H), 3.33 (s, 12H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  191.7, 151.5, 144.1, 135.4, 130.4, 129.0, 128.1, 127.2, 126.9, 114.6, 79.9, 72.0, 71.2, 70.9-70.6 (m), 59.1. IR ( $cm^{-1}$ ): 2867, 1693, 1598, 1488, 1207, 1097, 964, 851, 809, 509. HRMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{58}H_{87}O_{20}$  1103.5791, found 1103.5780,  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{58}H_{86}O_{20}Na$  1125.5610, found 1125.5593,  $m/z$   $[M+K]^+$  calcd for

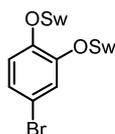
$C_{58}H_{86}O_{20}K$  1141.5350, found 1141.5337. Elemental analysis: Calcd (%) for  $C_{58}H_{86}O_{20}$ : C 63.14, H 7.86, found: C 62.77, H 8.01.

Diethyl (4-*{(E)-2-[4-(diethoxymethyl)phenyl]ethenyl}*benzyl)phosphonate (32)



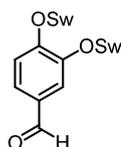
Bisphosphonate **2** (2.21 g, 5.84 mmol, 1.25 eq) was dissolved in dry THF (10 mL) and the solution was cooled to 0 °C.  $KO^tBu$  (587 mg, 5.23 mmol, 1.12 eq) was added slowly and the mixture was stirred for 5 min before 4-(diethoxymethyl)benzaldehyde (930  $\mu$ L, 4.67 mmol, 1.00 eq) was added as quickly as possible. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 45 min. Then the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of  $NH_4Cl$  (8 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $MgSO_4$  and the solvents were evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, EA + 2 % diethylamine,  $R_f$  = 0.30) to yield the desired product as a bright yellow oil (410 mg, 1.10 mmol, 21 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 4H), 7.28 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 2.3 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 4H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.15 (d,  $J$  = 21.8 Hz, 2H), 1.26-1.22 (m, 12H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  138.5, 137.4, 136.0 (d,  $J$  = 4.0 Hz), 131.1 (d,  $J$  = 9.8 Hz), 130.2 (d,  $J$  = 6.7 Hz), 128.5 (d,  $J$  = 2.3 Hz), 128.3 (d,  $J$  = 1.8 Hz), 127.1, 126.7 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 101.4, 62.2 (d,  $J$  = 6.7 Hz), 61.1, 34.1, 33.2, 16.5 (d,  $J$  = 6.0 Hz), 15.3.  $^{31}P\{^1H\}$  NMR (121 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  26.15. IR ( $cm^{-1}$ ): 2974, 1515, 1247, 1095, 1047, 1020, 958, 849, 571, 528. HRMS (ESI):  $m/z$  [ $M+H$ ] $^+$  calcd for  $C_{24}H_{34}O_5P$  433.2144, found 433.2136. Elemental analysis: Calcd (%) for  $C_{24}H_{33}O_5P$ : C 66.65, H 7.69, P 7.16, found: C 66.66, H 7.56, P 7.35.

13,13'-[(4-Bromobenzene-1,2-diyl)bis(oxy)]bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosane) (28)

Swallowtail tosylate **19** (8.00 g, 14.9 mmol),  $K_2CO_3$  (5.60 g, 40.8 mmol) and 4-bromobenzene-1,2-diol (**26**) (1.28 g, 6.75 mmol) were reacted according to **GP1**. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.09) afforded the desired compound as a pale yellow oil (5.58 g, 6.05 mmol, 90 %).

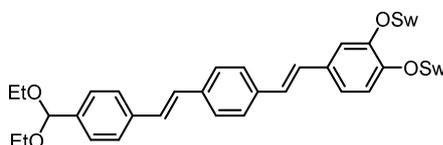
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.19 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 48H), 3.54-3.51 (m, 8H), 3.36 (s, 12H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  150.3, 148.5, 125.0, 121.5, 120.2, 78.99, 78.97, 72.0, 71.1, 71.0, 70.7-70.6 (m), 59.1. IR ( $cm^{-1}$ ): 2868, 1489, 1351, 1255, 1200, 1098, 1040, 943, 849. HRMS (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{40}H_{73}BrO_{18}Na$  943.3873, found 943.3884;  $m/z$   $[M+K]^+$  calcd for  $C_{40}H_{73}BrO_{18}K$  959.3612, found 959.3618. Elemental analysis: Calcd (%) for  $C_{40}H_{73}BrO_{18}$ : C 52.11, H 7.98, Br 8.67, found: C 51.94, H 7.76, Br 8.53.

3,4-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzaldehyde (30)

To a solution of **28** (1.00 g, 1.08 mmol, 1.00 eq) in dry THF (40 mL) *n*-BuLi (2.30 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 3.69 mmol, 3.40 eq) was added dropwise at  $-78^\circ C$  and the mixture was stirred for 1.5 h. Then *N*-formylpiperidine (337  $\mu L$ , 3.04 mmol, 2.80 eq) was added slowly and the reaction mixture was stirred at  $-78^\circ C$  for 4 h before the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of  $NH_4Cl$  (20 mL) at  $0^\circ C$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (5 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over  $MgSO_4$  and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.7,  $R_f$  = 0.08) afforded the desired compound as a pale yellow oil (720 mg, 827  $\mu mol$ , 76 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.82 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.63 (quin,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.51 (quin,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 8H), 3.62-3.60 (m, 40H), 3.57-3.51 (m, 8H), 3.36 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190.9, 155.0, 149.3, 130.7, 126.2, 117.7, 116.2, 78.8, 78.4, 72.0, 71.11, 71.09, 70.7-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1687, 1595, 1502, 1454, 1436, 1351, 1270, 1199, 1099, 1040, 997, 942, 849. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{O}_{19}\text{Na}$  893.4717, found 893.4717;  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{O}_{19}\text{K}$  909.4456, found 909.4456.

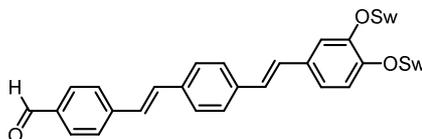
13,13'-[4-[(E)-2-(4-[(E)-2-[4-(Diethoxymethyl)phenyl]ethenyl]phenyl)ethenyl]benzene-1,2-diyl]bis(oxy)]bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosane) (33)



According to **GP3** a solution of phosphonate **32** (164 mg, 379  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (4 mL) was treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (46.4 mg, 413  $\mu\text{mol}$ ) and aldehyde **30** (300 mg, 344  $\mu\text{mol}$ ) was added. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f = 0.10$ ) yielded **33** (283 mg, 246  $\mu\text{mol}$ , 71 %) as a bright yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.45 (m, 8H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.06-6.94 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.53 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.49 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 52H), 3.56-3.51 (m, 8H), 3.36 (s, 6H), 3.35 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.3, 149.1, 138.5, 137.5, 137.0, 136.5, 131.9, 128.6, 128.3, 128.1, 127.1, 126.99, 126.96, 126.8, 126.4, 121.2, 118.4, 116.4, 101.4, 78.63, 78.56, 72.04, 72.01, 71.07, 71.06, 70.7-70.6 (m), 61.1, 59.16, 59.15, 15.3. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1692, 1592, 1567, 1505, 1455, 1426, 1350, 1268, 1214, 1097, 963, 828, 793, 762, 538. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{61}\text{H}_{96}\text{O}_{20}\text{Na}$  1171.6393, found 1171.6416,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{61}\text{H}_{96}\text{O}_{20}\text{K}$  1187.6132, found 1187.6159.

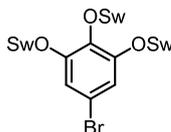
4-[(E)-2-(4-{(E)-2-[3,4-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)phenyl]-ethenyl}phenyl)ethenyl]benzaldehyde (35)



To a solution of acetal **33** (253 mg, 220  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in toluene (4 mL) a catalytic amount of iodine was added. The mixture was refluxed for 5 h and then quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.09) afforded the desired compound as a bright yellow oil (214.0 mg, 199  $\mu\text{mol}$ , 90 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.96 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 4.57-4.46 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 48H), 3.55-3.50 (m, 8H), 3.37 (s, 6H), 3.35 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.7, 149.3, 143.6, 137.9, 135.7, 135.4, 131.9, 131.8, 130.4, 128.9, 127.4, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 121.3, 118.4, 116.5, 78.7, 78.6, 72.05, 72.03, 71.1, 70.7-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2870, 1503, 1454, 1349, 1268, 1200, 1097, 1051, 962, 847, 539. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{86}\text{O}_{19}\text{Na}$  1097.5656, found 1097.5609;  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{86}\text{O}_{19}\text{K}$  1113.5395, found 1113.5419. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{57}\text{H}_{86}\text{O}_{19}$ : C 63.67, H 8.06, found: C 63.60, H 8.20.

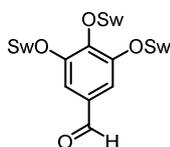
13,13',13''-[(5-Bromobenzene-1,2,3-triyl)tris(oxy)]tris(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosane) (31)



Swallowtail tosylate **19** (8.67 g, 16.1 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.07 g, 43.9 mmol) and 5-bromobenzene-1,2,3-triol (**27**) (1.00 g, 4.88 mmol) were reacted according to **GP1**. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:1,  $R_f$  = 0.20) afforded a yellow oil (3.79 g, 2.90 mmol, 60 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.85 (s, 2H), 4.43 (quin,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.31 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.69-3.50 (m, 84H), 3.36 (s, 18H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.9, 138.5, 115.4, 113.7, 80.2, 78.4, 72.1, 71.1-70.5 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2867, 1582, 1471, 1455, 1350, 1300, 1246, 1223, 1096, 941, 849. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{57}\text{H}_{107}^{81}\text{BrO}_{27}\text{K}$  1343.5800, found 1343.5794. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{57}\text{H}_{107}\text{BrO}_{27}$ : C 52.49, H 8.27, Br 6.13, found: C 52.11, H 8.23, Br 6.31.

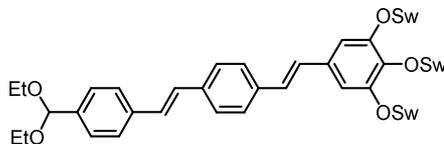
3,4,5-Tris(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzaldehyde (31)



To a solution of **29** (5.26 g, 4.04 mmol, 1.00 eq) in dry THF (200 mL) *n*-BuLi (9.00 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 13.7 mmol, 3.40 eq) was added dropwise at  $-78$  °C and the mixture was stirred for 1.5 h. Then *N*-formylpiperidine (1.25 mL, 11.3 mmol, 2.80 eq) was added slowly and the reaction mixture was stirred at  $-78$  °C for 4 h before it was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) at  $0$  °C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (5 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA /methanol = 5:3:1:1,  $R_f = 0.24$ ) afforded the desired compound as a pale yellow oil (3.57 g, 2.85 mmol, 71 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.80 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 4.61-4.50 (m, 3H), 3.74-3.52 (m, 84H), 3.37 (s, 18H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.3, 152.7, 144.8, 131.6, 111.1, 80.5, 78.1, 72.0, 71.1-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2867, 1692, 1581, 1442, 1350, 1327, 1298, 1246, 1199, 1093, 941, 849, 747. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{108}\text{O}_{28}\text{Na}$  1275.6925, found 1275.6931,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{108}\text{O}_{28}\text{K}$  1291.6664, found 1291.6629.

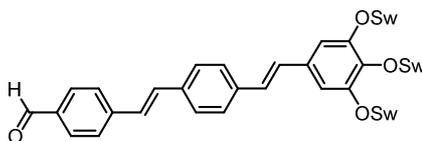
13,13',13''-[(E)-2-(4-[(E)-2-[4-(Diethoxymethyl)phenyl]ethenyl]phenyl)ethenyl]benzene-1,2,3-triyl]tris(oxy)]tris(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosane) (34)



According to **GP3** a solution of phosphonate **32** (94.9 mg, 219  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (4 mL) was treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (26.9 mg, 239  $\mu\text{mol}$ ) and aldehyde **31** (250 mg, 199  $\mu\text{mol}$ ) was added. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:1,  $R_f$  = 0.24) yielded **34** (158 mg, 103  $\mu\text{mol}$ , 52 %) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53-7.45 (m, 8H), 7.11 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.56 (quin,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 4.38 (quin,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.74-3.50 (m, 88H), 3.36 (s, 6H), 3.35 (s, 12H), 1.25 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  153.1, 140.4, 139.3, 137.8, 137.6, 136.9, 133.1, 129.4, 129.0, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 126.7, 109.5, 101.3, 81.0, 78.6, 72.42, 72.40, 71.4, 71.3, 71.1-70.9 (m), 60.6, 58.7, 15.5. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{78}\text{H}_{130}\text{O}_{29}\text{Na}$  1553.8595, found 1553.8600,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{78}\text{H}_{130}\text{O}_{29}\text{K}$  1569.8335, found 1569.8350.

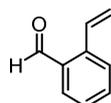
4-[(E)-2-(4-[(E)-2-[3,4,5-Tris(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)phenyl]ethenyl]phenyl)ethenyl]benzaldehyde (36)



Compound **34** (50 mg, 32.6  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was dissolved in toluene (5 mL) and a catalytic amount of iodine was added. The solution was refluxed for 5 h and quenched with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite (5 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:1,  $R_f$  = 0.22) afforded the desired compound as a bright yellow oil (44.0 mg, 30.2  $\mu\text{mol}$ , 92 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.98 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 4H), 7.25 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.56 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.38 (quin,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.77-3.49 (m, 84H), 3.35 (s, 6H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.6, 152.3, 143.6, 139.2, 137.7, 135.8, 135.4, 132.6, 131.9, 130.3, 129.1, 127.5, 127.4, 127.1, 126.0, 108.6, 80.3, 77.9, 72.0, 71.0, 71.0-70.4 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1693, 1594, 1453, 1434, 1349, 1305, 1249, 1199, 1093, 964, 845, 793, 538. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{121}\text{O}_{28}$  1457.8044, found 1457.8092,  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{120}\text{O}_{28}\text{Na}$  1479.7864, found 1479.7867,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{120}\text{O}_{28}\text{K}$  1495.7603, found 1495.7617.

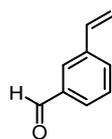
### 2-Ethenylbenzaldehyde (38)



In a heat-gun dried 100 mL round bottomed flask under a nitrogen atmosphere 2-bromostyrene (**37**) (1.37 mL, 10.9 mmol, 1.00 eq) was dissolved in dry THF (50 mL). The solution was cooled to  $-78$  °C and *n*-BuLi (4.81 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 12.0 mmol, 1.10 eq) was added dropwise over a period of 10 minutes. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $-78$  °C before *N*-formylpiperidine (1.33 mL, 12.0 mmol, 1.10 eq) was added. After stirring for 30 minutes at  $-78$  °C the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. To quench the reaction a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) and DCM (30 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 15:1,  $R_f = 0.30$ ) to yield the desired product as a colorless liquid (1.30 g, 9.84 mmol, 90 %).

Analytical data was in accordance with literature:<sup>[100]</sup>

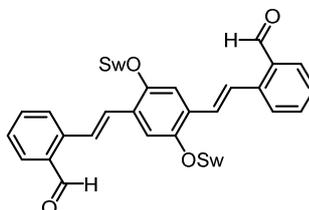
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.92 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 1H), 5.70 (dd,  $J = 17.4$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J = 12.1$  Hz, 1.2 Hz, 1H).

3-Ethenylbenzaldehyde (40)

In a heat-gun dried 100 mL round bottomed flask under a nitrogen atmosphere 3-bromostyrene (**39**) (709  $\mu$ L, 5.46 mmol, 1.00 eq) was dissolved in dry THF (30 mL). The solution was cooled to -78 °C and *n*-BuLi (2.40 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 6.01 mmol, 1.10 eq) was added dropwise over a period of 5 minutes. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C before DMF (465  $\mu$ L, 24.0 mmol, 1.10 eq) was added. After stirring for 30 minutes at -78 °C the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. A saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) and DCM (30 mL) were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 15:1,  $R_f$  = 0.24) to yield the desired product as a colorless liquid (608 mg, 4.60 mmol, 84 %).

Analytical data was in accordance with literature:<sup>[101]</sup>

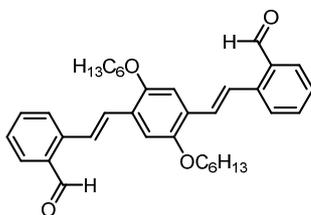
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.02 (s, 1H), 7.90 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dt,  $J$  = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dt,  $J$  = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 17.6 Hz, 11.0 Hz, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 5.36 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H).

2,2'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]di-(*E*)-ethene-2,1-diyl}dibenzaldehyde (42)

According to **GP2** a solution of diiodide **25** (1.00 g, 913  $\mu$ mol), 2-ethenylbenzaldehyde (**38**) (266 mg, 2.01 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8.20 mg, 36.5  $\mu$ mol), tris(*o*-tolyl)phosphine (55.6 mg, 183  $\mu$ mol) and triethylamine (1 mL) in DMF (10 mL) was stirred at 100 °C for 48 h. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.13) afforded the desired compound as a viscous yellow oil (574 mg, 520  $\mu$ mol, 57 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.36 (s, 2H), 8.04 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.84 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.59 (td,  $J = 7.6$  Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 4.55 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.79-3.78 (m, 8H), 3.69-3.66 (m, 8H), 3.63-3.56 (m, 32H), 3.50-3.48 (m, 8H), 3.33 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.6, 151.4, 140.7, 133.8, 133.2, 131.9, 129.1, 129.0, 127.6, 127.5, 125.4, 114.9, 79.6, 72.1, 71.2, 70.8-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1689, 1594, 1494, 1474, 1416, 1349, 1284, 1247, 1195, 1098, 965, 872, 848, 760, 660. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{87}\text{O}_{20}$  1103.5791, found 1103.5797,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{20}\text{K}$  1141.5350, found 1141.5352. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{20}$ : C 63.14, H 7.86, found: C 62.87, H 7.95.

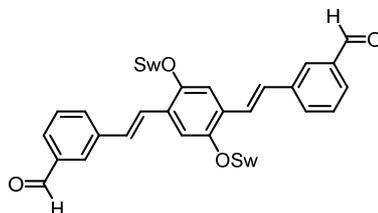
2,2'-{[2,5-Bis(hexyloxy)benzene-1,4-diyl]di-(E)-ethene-2,1-diyl}dibenzaldehyde (**43**)



Diiodide **41** (500 mg, 943  $\mu\text{mol}$ ), 2-ethenylbenzaldehyde (**38**) (274 mg, 2.07 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8.47 mg, 37.7  $\mu\text{mol}$ ), tris(*o*-tolyl)phosphine (57.4 mg, 189  $\mu\text{mol}$ ) and triethylamine (1 mL) were dissolved in DMF (10 mL) and reacted according to **GP2** for 72 h. Column chromatography (silica gel, toluene,  $R_f = 0.44$ ) afforded the desired compound as an orange solid (302 mg, 561  $\mu\text{mol}$ , 60 %).

Mp = 136-138  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.38 (s, 2H), 8.09 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.85 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1.3 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.59 (td,  $J = 7.7$  Hz, 1.3 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.19 (s, 2H), 4.09 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 1.88 (quin,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.7, 151.6, 140.8, 133.9, 133.1, 132.1, 129.1, 127.6, 127.4, 127.3, 125.2, 111.3, 69.7, 31.8, 29.6, 26.1, 22.8, 14.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3063, 2950, 2925, 2870, 2857, 1676, 1622, 1595, 1497, 1474, 1466, 1430, 1416, 1393, 1347, 1326, 1284, 1256, 1206, 1192, 1156, 1071, 1041, 1005, 958, 864, 846, 813, 749, 722, 662, 643, 606, 519. HRMS (DART):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{O}_4$  539.3161, found 539.3156. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_4$ : C 80.26, H 7.86, found: C 80.01, H 7.67.

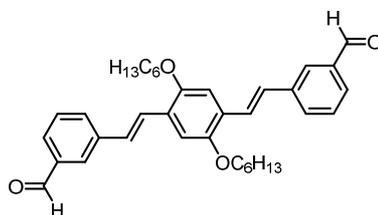
3,3'-[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]di-(E)-ethene-2,1-diyl]dibenzaldehyde (44)



Diiodide **25** (1.00 g, 913  $\mu\text{mol}$ ), 3-ethenylbenzaldehyde (**40**) (266 mg, 2.01 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8.20 mg, 36.5  $\mu\text{mol}$ ), tris(*o*-tolyl)phosphine (55.6 mg, 183  $\mu\text{mol}$ ) and triethylamine (1 mL) were dissolved in DMF (10 mL) and reacted according to **GP2** for 48 h. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.10) afforded the desired compound as a viscous yellow oil (402 mg, 364  $\mu\text{mol}$ , 40 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.05 (s, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 7.53 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 4.54 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.80-3.78 (m, 8H), 3.70-3.57 (m, 40H), 3.50-3.48 (m, 8H), 3.33 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.5, 151.3, 139.0, 137.0, 132.4, 129.5, 128.73, 128.70, 127.8, 127.7, 125.2, 114.5, 79.8, 72.0, 71.2, 70.9, 70.7-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2869, 1696, 1596, 1578, 1494, 1452, 1416, 1350, 1289, 1248, 1197, 1097, 966, 849, 793, 694, 648. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{87}\text{O}_{20}$  1103.5791, found 1103.5809,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{20}\text{K}$  1141.5350, found 1141.5361.

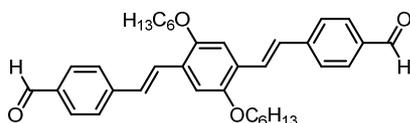
3,3'-[2,5-Bis(hexyloxy)benzene-1,4-diyl]di-(E)-ethene-2,1-diyl]dibenzaldehyde (45)



A solution of diiodide **41** (500 mg, 943  $\mu\text{mol}$ ), 3-ethenylbenzaldehyde (**40**) (274 mg, 2.07 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (8.47 mg, 37.7  $\mu\text{mol}$ ), tris(*o*-tolyl)phosphine (57.4 mg, 189  $\mu\text{mol}$ ) and triethylamine (1 mL) in DMF (10 mL) was reacted according to **GP2** for 48 h. Column chromatography (silica gel, toluene,  $R_f$  = 0.38) afforded the desired compound as a yellow solid (354 mg, 657  $\mu\text{mol}$ , 70 %).

Mp = 113-115 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.06 (s, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.22 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.09 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 4H), 1.90 (quin,  $J$  = 6.6 Hz, 4H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.44-1.36 (m, 8H), 0.93 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.4, 151.4, 139.2, 137.1, 132.3, 129.5, 128.7, 127.8, 127.7, 126.9, 125.6, 111.1, 69.7, 31.8, 29.6, 26.1, 22.8, 14.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 2856, 2728, 1696, 1595, 1579, 1498, 1466, 1424, 1388, 1290, 1263, 1231, 1205, 1145, 1033, 962, 845, 781, 689, 648, 607. HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_4$  538.3083, found 538.3111. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_4$ : C 80.26, H 7.86, found: C 80.40, H 7.87.

4,4'-[2,5-Bis(hexyloxy)benzene-1,4-diyl]di-(E)-ethene-2,1-diyl)dibenzaldehyde (47)

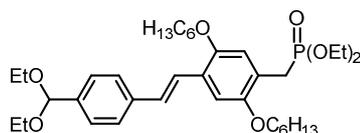


According to **GP3** for bisphosphonates a solution of **46** (2.50 g, 4.16 mmol) in dry THF (80 mL) was treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1.07 g, 9.57 mmol) and 4-(diethoxymethyl)benzaldehyde (1.82 g, 8.74 mmol) was added. The crude product was deprotected in the next step without further purification.

Deacetalization:

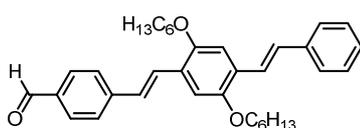
Deacetalization was carried out according to **GP4**. Recrystallization from PE/EA = 3:1 afforded the desired compound as yellow needles (1.17 g, 1.70 mmol, 41 % over two steps).

Mp = 176-178 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (s, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 4H), 7.68-7.61 (m, 6H), 7.20 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.09 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 4H), 1.90 (quin,  $J$  = 6.5 Hz, 4H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 8H), 0.94 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.7, 151.6, 144.2, 135.4, 130.4, 128.1, 127.12, 127.06, 111.0, 69.7, 31.8, 29.6, 26.1, 22.8, 14.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 2854, 2272, 1686, 1592, 1561, 1490, 1465, 1424, 1384, 1343, 1307, 1246, 1201, 1165, 1040, 1009, 967, 853, 815, 759, 722, 667, 623, 513. HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_4$  538.3083, found 538.3092. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_4$ : C 80.26, H 7.86, found: C 80.22, H 8.01.

Diethyl [4-{(E)-2-[4-(diethoxymethyl)phenyl]ethenyl}-2,5-bis(hexyloxy)benzyl]phosphonate (48)

Bisphosphonate **46** (4.00 g, 6.91 mmol, 1.25 eq) was dissolved in dry THF (100 mL) and the solution was cooled to 0 °C. KO<sup>t</sup>Bu (695 mg, 6.19 mmol, 1.12 eq) was added slowly and the mixture was stirred 5 min before 4-(diethoxymethyl)benzaldehyde (1.10 mL, 5.53 mmol, 1.00 eq) was added as quickly as possible. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 min. Then the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvents were evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 3:2 + 2 % diethylamine, *R<sub>f</sub>* = 0.14) to yield the desired compound as an inseparable mixture of (*E*)- and (*Z*)-isomers (1.07 g, 1.69 mmol, 31 %).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>O<sub>7</sub>P 633.3920, found 633.3920, *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>36</sub>H<sub>57</sub>O<sub>7</sub>PNa 655.3740, found 655.3739, *m/z* [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>36</sub>H<sub>57</sub>O<sub>7</sub>PK 671.3479, found 671.3478.

4-[(E)-2-{2,5-Bis(hexyloxy)-4-[(E)-2-phenylethenyl]phenyl}ethenyl]benzaldehyde (52)

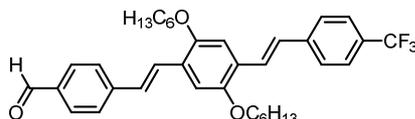
According to **GP3** a solution of phosphonate **48** (200 mg, 316 μmol) in dry THF (4 mL) was treated with KO<sup>t</sup>Bu (38.7 mg, 345 μmol) and benzaldehyde (**49**) (30.5 mg, 287 μmol) was added. The crude acetal was deprotected without further purification.

Deacetalization:

Deacetalization was carried out according to **GP4**. Column chromatography (silica gel, PE/EA = 20:1, *R<sub>f</sub>* = 0.14) afforded the desired aldehyde as an orange solid (108 mg, 211 μmol, 67 % over two steps).

Mp = 86-88 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 7.37 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 4H), 4.07 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 4H), 1.93-1.84 (m, 4H), 1.58-1.51 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 8H), 0.93 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.7, 151.7, 151.3, 144.4, 138.0, 135.3, 130.4, 129.6, 128.8, 128.2, 127.7, 127.5, 127.3, 127.0, 126.7, 126.1, 123.5, 111.2, 110.8, 69.8, 69.7, 31.8, 29.63, 29.60, 26.12, 26.11, 22.8, 14.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 2856, 2723, 1696, 1594, 1566, 1490, 1466, 1425, 1386, 1342, 1304, 1245, 1201, 1164, 1043, 1011, 961, 862, 844, 809, 751, 707, 689, 506. HRMS (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_3$  510.3134, found 510.3137.

4- $\{(E)\text{-}2\text{-}[2,5\text{-Bis(hexyloxy)-4- $\{(E)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(trifluoromethyl)phenyl]ethenyl\}phenyl]ethenyl\}$ -benzaldehyde (53)$



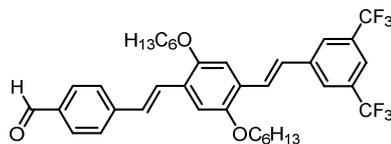
According to **GP3** a solution of phosphonate **48** (200 mg, 316  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (4 mL) was treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (38.7 mg, 345  $\mu\text{mol}$ ) and 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (**50**) (50.0 mg, 287  $\mu\text{mol}$ ) was added. Due to partial deacetalization detected by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy the crude product was deprotected completely without further purification.

Deacetalization:

Deacetalization was completed according to **GP4**. Purification by column chromatography (silica gel, PE/EA = 30:1,  $R_f$  = 0.08) yielded **53** as a yellow solid (82.0 mg, 114  $\mu\text{mol}$ , 36 % over two steps).

Mp = 153-155 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.56 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.08 (td,  $J$  = 6.5 Hz, 2.2 Hz, 4H), 1.92-1.86 (m, 4H), 1.59-1.54 (m, 4H), 1.42-1.38 (m, 8H), 0.93 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.8, 151.5, 151.4, 144.2, 141.5, 135.3, 130.4, 129.2 (q,  $J$  = 32.5 Hz), 127.85, 127.82, 127.2, 127.1, 127.0, 126.73, 126.71, 126.0, 125.8 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 124.4 (q,  $J$  = 271.7 Hz), 110.9, 110.8, 69.6, 31.76, 31.75, 29.5, 26.10, 16.09, 22.80, 22.79, 14.19.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -62.39. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 2857, 2717, 1695, 1611, 1593, 1564, 1497, 1471, 1426, 1391, 1321, 1247, 1210, 1186, 1160, 1107, 1066, 1033, 1014, 965, 950, 848, 815, 747, 726, 667, 593, 510. HRMS (DART):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}_3$  579.3086, found 579.3075.

4-((E)-2-[4-((E)-2-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethenyl)-2,5-bis(hexyloxy)phenyl]ethenyl)-benzaldehyde (54)

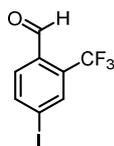


According to **GP3** a solution of phosphonate **48** (200 mg, 316  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (4 mL) was treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (38.7 mg, 345  $\mu\text{mol}$ ) and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (**51**) (69.6 mg, 287  $\mu\text{mol}$ ) was added. Purification by column chromatography (silica gel, PE/EA = 30:1 + 2 % diethylamine) afforded a mixture of the acetal and the aldehyde.

Deacetalization:

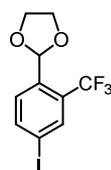
Deacetalization was completed according to **GP4** and **54** was obtained as a yellow solid (72.0 mg, 111  $\mu\text{mol}$ , 39 % over two steps).

Mp = 125-127 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00, (s, 1H), 7.92 (br, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.73 (br, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.12-4.07 (m, 4H), 1.90 (quin,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.36 (m, 8H), 0.95-0.90 (m, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.8, 151.6, 151.5, 144.1, 140.1, 135.4, 132.1 (q,  $J = 33.2$  Hz), 130.4, 128.2, 127.5, 127.2, 127.1, 127.0, 126.3, 126.2-126.1 (m), 123.5 (q,  $J = 273.1$  Hz), 120.7 (quin,  $J = 3.7$  Hz), 111.1, 110.8, 69.6, 31.7, 29.53, 29.51, 26.2, 26.1, 22.80, 22.75, 14.2, 14.1.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -63.01. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2858, 1695, 1595, 1566, 1497, 1468, 1426, 1379, 1274, 1261, 1205, 1177, 1161, 1117, 1031, 959, 942, 886, 864, 844, 807, 697, 682, 512. HRMS (DART):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{F}_6\text{O}_3$  646.2882, found 646.2877.

4-Iodo-2-(trifluoromethyl)benzaldehyde (56)

Under a nitrogen atmosphere a solution of 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (**55**) (1.00 g, 3.37 mmol, 1.00 eq) in dry DCM (10 mL) was treated with DIBAL (4.04 mL of a 1 M solution in DCM, 4.04 mmol, 1.20 eq) at 0 °C. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at rt for 3 h. The mixture was carefully poured into a mixture of crushed ice (25 g) and 6 M HCl (65 mL) and stirred for 1 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with a 10 % aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvents were removed under reduced pressure to yield the desired compound as a colorless solid (1.00 g, 3.33 mmol, 99 %).

Mp = 74-76 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.33 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 188.2 (q, *J* = 2.9 Hz), 141.9, 135.3 (q, *J* = 5.8 Hz), 133.0 (m), 132.1 (q, *J* = 32.9 Hz), 130.3, 122.7 (q, *J* = 275.0 Hz), 101.3. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -55.81. IR (cm<sup>-1</sup>): 2359, 1686, 1580, 1559, 1418, 1300, 1271, 1202, 1155, 1115, 1063, 1049, 898, 846, 831, 781, 686, 656, 515, 509, 446. HRMS (EI): *m/z* [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>IO 299.9259, found 299.9272.

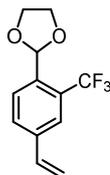
2-[4-Iodo-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-dioxolane (57)

To a suspension of **56** (500 mg, 1.67 mmol, 1.00 eq) and triethyl orthoformate (195 μL, 1.83 mmol, 1.10 eq) in ethylene glycol (1 mL) tetra-*n*-butylammonium tribromide (9.00 mg, 16.7 μmol, 0.01 eq) was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 20:1, *R<sub>f</sub>* = 0.18) to yield the desired compound as a colorless oil (398 mg, 1.16 mmol, 69 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.99 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 141.3-141.2 (m), 136.2-136.1 (m), 134.8 (q, *J*

= 5.8 Hz), 130.4 (q,  $J = 31.8$  Hz), 129.8, 123.0 (q,  $J = 275.4$  Hz), 99.4 (q,  $J = 2.3$  Hz), 94.7, 65.8.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -57.97. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2889, 2359, 1416, 1300, 1271, 1211, 1167, 1122, 1088, 1044, 976, 942, 891, 851, 823, 722, 684, 651, 536, 472. HRMS (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_2$  343.9521, found 343.9524.

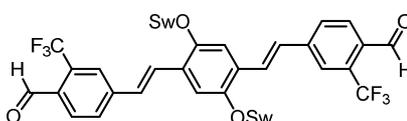
2-[4-Ethenyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-dioxolane (**58**)



A solution of **57** (690 mg, 2.01 mmol, 1.00 eq) in dry DMF (20 mL) was degassed. After addition of vinyl tributyltin (642  $\mu\text{L}$ , 2.21 mmol, 1.10 eq) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (116 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) the reaction mixture was stirred at 100 °C overnight. The reaction mixture was cooled to rt, filtered through Celite with DCM as eluent and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 20:1,  $R_f = 0.15$ ) to yield the desired product as a colorless oil (407 mg, 1.67 mmol, 83 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.74 (dd,  $J = 17.6$  Hz, 10.9 Hz, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.84 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.23-4.02 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.9, 135.5-135.4 (m), 135.4, 129.5-129.4 (m), 129.1 (q,  $J = 31.4$  Hz), 128.4, 124.1 (q,  $J = 273.6$  Hz), 123.7 (q,  $J = 5.8$  Hz), 116.5, 99.7 (q,  $J = 2.6$  Hz), 65.7.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -57.87. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2890, 1435, 1408, 1316, 1279, 1196, 1162, 1119, 1088, 1049, 987, 958, 943, 917, 902, 846, 821, 739, 723, 667. HRMS (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$  244.0711, found 244.0703.

4,4'-[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]di-(E)-ethene-2,1-diyl}bis[2-(trifluoromethyl)benzaldehyde] (**61**)



According to **GP2** a solution of diiodide **25** (200 mg, 183  $\mu\text{mol}$ ), dioxolane **58** (98.2 mg, 402  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.00 mg, 7.3  $\mu\text{mol}$ ), tris(*o*-tolyl)phosphine (11.1 mg, 36.5  $\mu\text{mol}$ ) and triethylamine

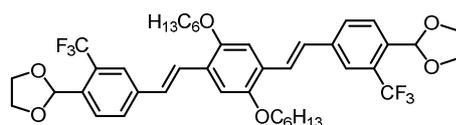
(0.5 mL) in DMF (5 mL) was stirred at 120 °C for 72 h. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.5,  $R_f$  = 0.12) afforded the impure acetal as a yellow oil.

Deacetalization:

Deacetalization was carried out according to **GP4** at 40 °C. Column chromatography (silica gel, EA/methanol = 10:0.6,  $R_f$  = 0.28) afforded the desired compound as an orange oil (118 mg, 95.2  $\mu$ mol, 52 % over two steps).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.36 (m, 2H), 8.13 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.88-7.84 (m, 4H), 7.70 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 4.55 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.83-3.76 (m, 8H), 3.70-3.57 (m, 40H), 3.50-3.48 (m, 8H), 3.33 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  188.4 (m), 151.7, 143.7, 132.1 (m), 131.7 (q,  $J$  = 32.2 Hz), 129.9, 129.6, 128.8, 128.4, 127.2, 124.3 (q,  $J$  = 5.7 Hz), 123.9 (q,  $J$  = 275.2 Hz), 114.8, 80.0, 72.0, 71.2, 70.9, 70.7-70.6 (m), 59.1.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -55.81. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2871, 1692, 1596, 1486, 1456, 1420, 1349, 1320, 1273, 1252, 1199, 1165, 1103, 1050, 966, 926, 850, 806, 667, 535. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{60}\text{H}_{85}\text{F}_6\text{O}_{20}$  1239.5533, found 1239.5554;  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{60}\text{H}_{84}\text{F}_6\text{O}_{20}\text{Na}$  1261.5352, found 1261.5370. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{60}\text{H}_{84}\text{F}_6\text{O}_{20}$ : C 58.15, H 6.83, found: C 57.79, H 6.81.

2,2'-([2,5-Bis(hexyloxy)benzene-1,4-diyl]bis{(E)-ethene-2,1-diyl}[2-(trifluoromethyl)benzene-4,1-diyl])bis(1,3-dioxolane) (**60**)

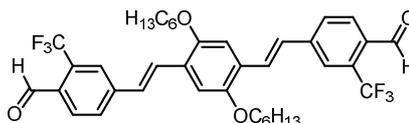


According to **GP2** a solution of diiodide **41** (150 mg, 283  $\mu$ mol), styrene derivative **58** (152 mg, 622  $\mu$ mol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.50 mg, 11.3  $\mu$ mol), tris(*o*-tolyl)phosphine (17.2 mg, 56.6  $\mu$ mol) and triethylamine (0.5 mL) in DMF (5 mL) was stirred at 120 °C for 72 h. Column chromatography (silica gel, PE/EA = 10:2,  $R_f$  = 0.20) afforded the acetal as a bright yellow solid (158 mg, 207  $\mu$ mol, 73 %).

Mp = 143-145 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82-7.79 (m, 4H), 7.72 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.13 (m, 2H), 4.23-4.05 (m, 4H), 1.88 (quin,  $J$  = 6.9 Hz, 4H), 1.58-1.54 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 8H), 0.92 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.5, 139.4, 134.9, 129.7, 129.3 (q,  $J$  = 31.2 Hz), 128.5, 127.4, 126.9, 126.1, 124.2 (q,  $J$  = 274.4 Hz), 124.1 (q,  $J$  = 5.7 Hz), 111.1, 99.8 (q,  $J$  = 2.4 Hz), 69.7, 65.8, 31.8, 29.6, 26.1, 22.8, 14.1.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -57.88. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2934, 2862, 1611, 1496, 1473, 1433, 1422, 1395, 1345, 1313, 1283, 1253, 1208, 1198, 1162, 1118, 1079, 1046, 1028, 991, 970, 952, 928, 896, 858, 819, 718, 682, 667, 549. HRMS (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{F}_6\text{O}_6$  762.3355, found 762.3344.

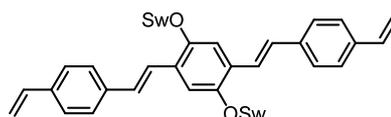
4,4'-{[2,5-Bis(hexyloxy)benzene-1,4-diyl]di-(*E*)-ethene-2,1-diyl}bis[2-(trifluoromethyl)benzaldehyde] (**62**)



Deacetalization of **60** (140 mg, 184  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was carried out according to **GP4**. Column chromatography (silica gel, PE/EA = 20:1,  $R_f$  = 0.18) afforded the desired compound as an orange solid (105 mg, 156  $\mu\text{mol}$ , 85 %).

Mp = 189-191 °C.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.37 (s, 2H), 8.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 4.10 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 4H), 1.91 (quin,  $J$  = 6.6 Hz, 4H), 1.57 (quin,  $J$  = 7.3 Hz, 4H), 1.44-1.35 (m, 8H), 0.92 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  188.5-188.4 (m), 151.7, 143.6, 132.1, 131.8 (q,  $J$  = 32.3 Hz), 129.9, 129.5, 128.5, 127.1, 126.9, 124.2 (q,  $J$  = 5.7 Hz), 123.9 (q,  $J$  = 274.5 Hz), 111.1, 69.6, 31.7, 29.5, 26.1, 22.8, 14.1.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -55.90. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1930, 2873, 2860, 2792, 1686, 1591, 1506, 1489, 1468, 1425, 1395, 1346, 1318, 1294, 1273, 1204, 1162, 1116, 1105, 1078, 1047, 1013, 999, 97, 956, 897, 846, 808, 775, 709, 667, 533. HRMS (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{F}_6\text{O}_4$  674.2831, found 674.2823.

13,13'-{[2,5-Bis((*E*)-4-vinylstyryl)-1,4-phenylene]bis(oxy)}bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octa oxapentacosane) (**63**)

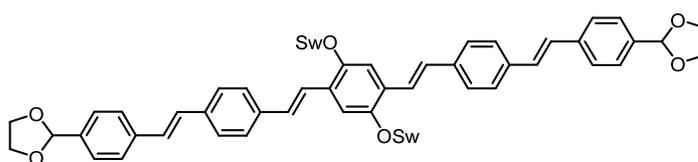


Methyltriphenylphosphonium bromide (712 mg, 1.99 mmol, 2.20 eq) was suspended in dry THF (4 mL) and the suspension was cooled to 0 °C.  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (223 mg, 1.99 mmol, 2.20 eq) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h before the dialdehyde **21** (1.00 g, 906  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was

added carefully. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then at room temperature overnight before the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvents were evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.5, *R<sub>f</sub>* = 0.16) and further by size exclusion chromatography (polystyrene beads, toluene) to yield **63** as a bright yellow oil (803 mg, 730 μmol, 81 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52-7.46 (m, 6H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.33 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 17.6 Hz, 11.0 Hz, 2H), 5.76 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.51 (quin, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.79-3.77 (m, 8H), 3.71-3.56 (m, 40H), 3.52-3.48 (m, 8H), 3.34 (s, 12H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.1, 137.6, 136.9, 136.6, 128.9, 128.6, 126.9, 126.7, 123.3, 114.3, 113.7, 79.8, 72.0, 71.2, 70.8-70.6 (m), 59.1. IR (cm<sup>-1</sup>): 2868, 1694, 1598, 1511, 1488, 1455, 1415, 1349, 1295, 1249, 1198, 1096, 969, 848, 827, 727. HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>60</sub>H<sub>90</sub>O<sub>18</sub>Na 1121.6025, found 1121.6044; *m/z* [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>60</sub>H<sub>90</sub>O<sub>18</sub>K 1137.5764, found 1137.5771.

2,2'-(((1*E*,1'*E*)-(((1*E*,1'*E*)-(2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaioxapentacosan-13-yloxy)-1,4-phenylene)bis(ethene-2,1-diyl)))bis(4,1-phenylene))bis(ethene-2,1-diyl))bis(4,1-phenylene))bis(1,3-dioxolane) (**64**)

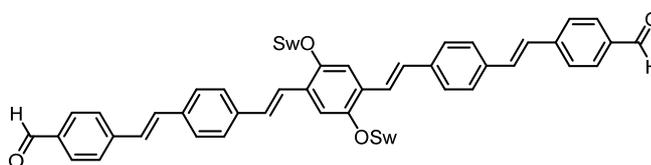


According to **GP2** a solution of **63** (200 mg, 182 μmol), 2-(4-iodophenyl)-1,3-dioxolane (110 mg, 400 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.08 mg, 18.2 μmol, 0.10 eq), tris(*o*-tolyl)phosphine (22 mg, 72.8 μmol, 0.40 eq) and triethylamine (0.5 mL) in DMF (5 mL) was stirred at 120 °C for 72 h. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.5, *R<sub>f</sub>* = 0.09) afforded the acetal as a viscous yellow oil (97.0 mg, 69.5 μmol, 38 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56-7.46 (m, 18H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.13 (s, 4H), 7.08 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.53 (quin, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.18-4.03 (m, 8H), 3.80-3.78 (m, 8H), 3.70-3.57 (m,

40H), 3.51-3.48 (m, 8H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.0, 138.4, 137.5, 137.1, 136.5, 129.0, 128.6, 128.6, 128.0, 127.1, 127.0, 127.0, 126.6, 123.3, 114.2, 103.7, 79.8, 72.0, 71.2, 70.8, 70.7-70.6 (m), 65.4, 59.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2871, 1611, 1514, 1487, 1454, 1417, 1389, 1349, 1302, 1249, 1197, 1079, 964, 942, 823, 749, 551. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{78}\text{H}_{106}\text{O}_{22}\text{Na}$  1417.7073, found 1417.7068;  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{78}\text{H}_{106}\text{O}_{22}\text{K}$  1433.6813, found 1433.6807.

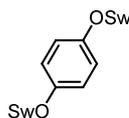
4,4'-((1E,1'E)-(((1E,1'E)-(2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaioxapentacosan-13-yloxy)-1,4-phenylene)bis(ethene-2,1-diyl))bis(4,1-phenylene))bis(ethene-2,1-diyl))dibenzaldehyde (65)



Deacetalization of **64** (74.0 mg, 53.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was carried out according to **GP4**. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.17) afforded **65** as a viscous yellow oil (67.0 mg, 51.2  $\mu\text{mol}$ , 97 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (s, 2H), 7.88 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 7.67 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H), 7.58-7.52 (m, 10H), 7.36 (s, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 4.54 (quin,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.81-3.79 (m, 8H), 3.71-3.57 (m, 40H), 3.51-3.48 (m, 8H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.7, 151.2, 143.6, 138.3, 135.9, 135.4, 132.0, 130.4, 129.0, 128.5, 127.4, 127.2, 127.0, 123.9, 114.3, 79.8, 72.0, 71.2, 70.9, 70.7-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2865, 1687, 1593, 1566, 1514, 1479, 1451, 1415, 1349, 1328, 1304, 1250, 1209, 1197, 1163, 1139, 1100, 969, 945, 906, 864, 845, 826, 791, 756, 546. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{99}\text{O}_{20}$  1307.6730, found 1307.6775.

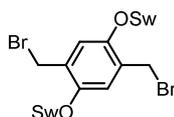
13,13'-[Benzene-1,4-diylbis(oxy)]bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaioxapentacosane) (24)



Tosylate **19** (10.0 g, 18.6 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.00 g, 50.6 mmol) and hydroquinone (930 mg, 8.44 mmol) were reacted according to **GP1**. Column chromatography (silica gel, EA/methanol = 10:0.7 to 10:1) afforded a slightly yellow oil (4.52 g, 5.36 mmol, 64%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.87 (s, 4H), 4.38 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.69 3.61 (m, 48H), 3.54-3.51 (m, 8H), 3.36 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.9, 117.8, 78.05, 72.1, 71.1, 70.7-70.5 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1503, 1455, 1351, 1287, 1215, 1099, 943, 845, 757, 533. HRMS (FAB):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{O}_{18}$  842.4875, found 842.4852.

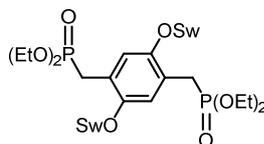
13,13'-((2,5-Bis(bromomethyl)-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosane) (66)



To a solution of **24** (5.74 g, 6.81  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in acetic acid (30 mL) paraformaldehyde (2.86 g, 95.4 mmol, 14.0 eq) and NaBr (3.50 g, 34.1 mmol, 5.00 eq) were added. The mixture was cooled to 0  $^\circ\text{C}$  before a 1:1 mixture of  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (36 mL) and acetic acid (64 mL) was added dropwise over a period of 1 h. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 4 d. The reaction mixture was cooled to 0  $^\circ\text{C}$ , carefully diluted with water (100 mL) and DCM was added (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 80 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.5,  $R_f = 0.11$ ) afforded the desired compound as a pale yellow oil (5.09 g, 4.95 mmol, 73 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.06 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.47 (quin,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 8H), 3.67-3.62 (m, 40H), 3.54-3.52 (m, 8H), 3.36 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.6, 129.1, 118.0, 79.0, 72.1, 71.2, 70.9-70.6 (m), 59.2, 28.7. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2870, 1737, 1502, 1450, 1409, 1351, 1300, 1223, 1202, 1096, 953, 849, 696, 551, 472, 423. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{76}\text{O}_{18}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrK}$  1067.3015, found 1067.3020.

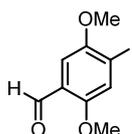
Tetraethyl ((2,5-bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)-1,4-phenylene)-bis(methylene))bis(phosphonate) (67)



A mixture of **66** (1.00 g, 972  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and  $\text{P}(\text{OEt})_3$  (4.00 mL) was stirred at rt for 4 d. The excess of  $\text{P}(\text{OEt})_3$  was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6 to 5:3:1:1.5) to yield the desired compound as a colorless oil (927 mg, 811  $\mu\text{mol}$ , 83 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (s, 2H), 4.38 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.02 (quin,  $J = 7.3$  Hz, 8H), 3.70-3.68 (m, 8H), 3.64-3.62 (m, 40H), 3.55-3.52 (m, 8H), 3.37 (s, 12H), 3.21 (d,  $J = 20.3$  Hz, 4H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150.2, 121.6, 118.1, 78.4, 72.0, 71.0, 70.7-70.6 (m), 70.3, 61.9, 59.1, 26.5 (d,  $J = 139.0$  Hz), 16.5.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (242 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.05. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3567, 2870, 1504, 1456, 1393, 1351, 1247, 1204, 1098, 1022, 958, 850, 504. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{O}_{24}\text{P}_2\text{K}$  1181.5404, found 1181.5409. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{O}_{24}\text{P}_2$ : C 52.53, H 8.46, P 5.42, found: C 52.53, H 8.19, P 5.37.

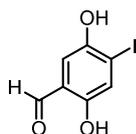
4-Iodo-2,5-dimethoxybenzaldehyde (69)



Under a nitrogen atmosphere 2,5-dimethoxybenzaldehyde (**68**) (20.0 g, 120 mmol, 1.00 eq) was dissolved in methanol (490 mL).  $\text{AgNO}_3$  (22.5 g, 132 mmol, 1.10 eq) and iodine (33.6 g, 132 mmol, 1.10 eq) were added and the mixture was stirred at rt for 2.5 h. The yellow precipitate (byproduct) was filtered off and the filtrate was treated with a saturated aqueous solution of sodium bisulfite until the dark color subsided. The mixture was concentrated by rotary evaporation, the precipitate was filtered off and washed with methanol and water. The crude product was recrystallized from 95 % ethanol to yield the desired compound as colorless needles (23.3 g, 79.8 mmol, 66 %).

Analytical data was in accordance with literature:<sup>[86]</sup>

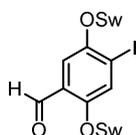
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

2,5-Dihydroxy-4-iodobenzaldehyde (70)

To a solution of **69** (5.00 g, 17.1 mmol, 1.00 eq) in dry DCM (120 mL) BBr<sub>3</sub> (8.25 mL, 85.6 mmol, 5.00 eq) was added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The mixture was poured into ice/water (100 mL) and subsequently extracted with DCM (2 x 70 mL) and diethylether (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with water (150 mL) and brine (150 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 3:1, *R<sub>f</sub>* = 0.14) to yield the desired compound as a yellow powder (4.28 g, 16.2 mmol, 95 %).

Analytical data was in accordance with literature:<sup>[88]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.47 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.08 (s, 1H).

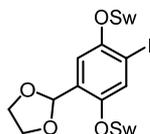
2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)-4-iodobenzaldehyde (71)

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (314 mg, 2.27 mmol, 6.00 eq) was added to a solution of swallowtail tosylate **19** (449 mg, 833 μmol, 2.20 eq) in dry DMF (5 mL). The suspension was degassed. Then aldehyde **70** (100 mg, 379 μmol, 1.00 eq) was added and the mixture was stirred at 75 °C for 48 h. The reaction mixture was poured into water (40 mL) to give a suspension which was extracted with DCM (6 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub> and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6, *R<sub>f</sub>* = 0.14) to afford **71** as a yellow oil (275 mg, 276 μmol, 73 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.37 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.51 (quin, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.76-3.71 (m, 8H), 3.67-3.60 (m, 40H), 3.55-3.52 (m, 8H), 3.37 (s, 12H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 189.5, 155.9, 152.7, 128.5, 127.0, 111.8, 97.8, 80.3, 79.9, 72.0, 71.3, 71.2, 70.8-70.6 (m), 59.2. IR (cm<sup>-1</sup>): 2919, 2857, 1682, 1588, 1463, 1390, 1350, 1298, 1253, 1200, 1097, 937, 849, 742. HRMS

(ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{41}H_{73}IO_{19}Na$  1019.3688, found 1019.3687;  $m/z$   $[M+K]^+$  calcd for  $C_{41}H_{73}IO_{19}K$  1035.3428, found 1035.3416.

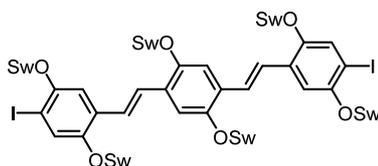
2-(2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)-4-iodophenyl)-1,3-dioxolane (**72**)



To a solution of **71** (300 mg, 1.30 mmol, 1.00 eq) and triethyl orthoformate (153  $\mu$ L, 1.43 mmol, 1.10 eq) in ethylene glycol (1 mL), tetrabutylammonium tribromide (5.55 mg, 13.0  $\mu$ mol, 0.01 eq) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 72 h and then subjected to column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.12) to yield **72** as a yellow oil (152 mg, 555  $\mu$ mol, 43 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.51 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.45 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.38 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 4.11-3.95 (m, 4H), 3.75-3.62 (m, 48H), 3.54-3.52 (m, 8H), 3.37 (s, 12H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  152.5, 152.0, 129.3, 127.3, 113.7, 98.9, 89.2, 80.1, 80.0, 72.1, 71.3, 71.2, 70.8-70.7 (m), 65.3, 59.2. IR ( $cm^{-1}$ ): 2870, 1473, 1391, 1350, 1292, 1251, 1198, 1098, 941, 849, 761. HRMS (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{43}H_{77}IO_{20}Na$  1063.3951, found 1063.3949;  $m/z$   $[M+K]^+$  calcd for  $C_{43}H_{77}IO_{20}K$  1079.3690, found 1079.3683.

13-[2,5-Bis{(E)-2-[4-iodo-2,5-bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)phenyl]ethenyl}-4-(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)phenoxy]-2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosane (**73**)

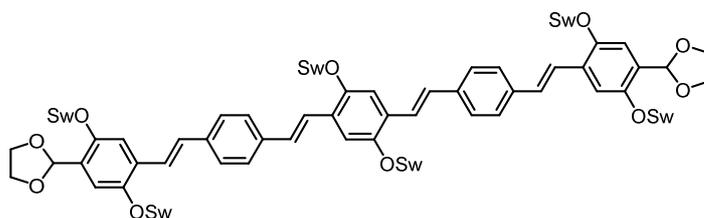


According to **GP3** for bisphosphonates a solution of **67** (200 mg, 175  $\mu$ mol) in dry THF (5 mL) was treated with  $KO^tBu$  (45.0 mg, 402  $\mu$ mol) and aldehyde **71** (366 mg, 175 mmol) was added. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:1.5,  $R_f$  = 0.33)

afforded an inseparable mixture of *E*- and *Z*-isomers of **73** (328 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 66 %) which was used in the next step without further purification.

HRMS (MALDI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{124}\text{H}_{221}\text{O}_{54}$  2828.2637, found 2828.2752.

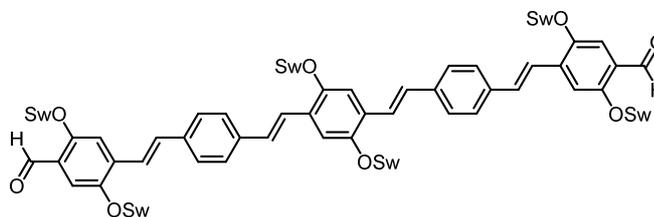
2,2'-([2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis(*E*-ethene-2,1-diyl)benzene-4,1-diyl-(*E*-ethene-2,1-diyl[2,5-bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-4,1-diyl]))bis(1,3-dioxolane) (**74**)



According to **GP2** a solution of **63** (100 mg, 91.0  $\mu\text{mol}$ ), dioxolane **72** (208 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.00 mg, 9.10  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq), tris(*o*-tolyl)phosphine (11 mg, 36.4  $\mu\text{mol}$ , 0.40 eq) and triethylamine (0.5 mL) in DMF (4 mL) was stirred at 100  $^\circ\text{C}$  for 72 h. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:1.5,  $R_f$  = 0.22) afforded the acetal as a viscous yellow oil (149 mg, 50.9  $\mu\text{mol}$ , 56 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.50 (m, 10H), 7.46 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 4H), 7.21 (s, 2H), 7.10-7.03 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 4.57-4.48 (m, 6H), 4.15-3.96 (m, 8H), 3.80-3.75 (m, 24H), 3.69-3.57 (m, 120H), 3.53-3.48 (m, 24H), 3.35-3.33 (m, 36H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.6, 151.0, 150.5, 137.3, 137.1, 130.0, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 127.1, 127.0, 123.1, 115.2, 114.0, 113.5, 99.0, 79.5, 79.4, 79.2, 72.0-71.9, 71.2-71.1 (m), 70.8-70.6 (m), 65.3, 59.2-59.1 (m). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1609, 1489, 1455, 1416, 1350, 1251, 1196, 1099, 962, 849, 734, 530. HRMS (MALDI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{146}\text{H}_{242}\text{O}_{58}$  2923.5987, found 2923.6151.

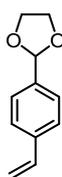
4,4'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaopentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diyl]benzene-4,1-diyl-(E)-ethene-2,1-diyl}}bis[2,5-bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaopentacosan-13-yloxy)benzaldehyde] (**75**)



Deacetalization of **74** (129 mg, 44.1  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was carried out according to **GP4** and dialdehyde **75** was isolated as a yellow oil (102 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ , 82 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.40 (s, 2H), 7.55-7.47 (m, 14H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.19 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 4.66 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.57 (quin,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.80-3.76 (m, 24H), 3.69-3.57 (m, 120H), 3.53-3.48 (m, 24H), 3.36-3.34 (m, 36H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  189.4, 156.1, 151.0, 150.7, 138.0, 136.5, 135.9, 132.0, 128.9, 128.5, 127.5, 127.1, 126.1, 123.5, 122.5, 114.0, 113.8, 79.7, 79.5, 78.9, 72.0, 72.0, 71.2-71.1, 70.8-70.6 (m), 59.2, 59.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2867, 2361, 1675, 1592, 1481, 1418, 1349, 1288, 1251, 1197, 1098, 965, 849, 719. HRMS (MALDI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{142}\text{H}_{235}\text{O}_{56}$  2836.5541, found 2836.5610.

2-(4-Ethenylphenyl)-1,3-dioxolane (**77**)

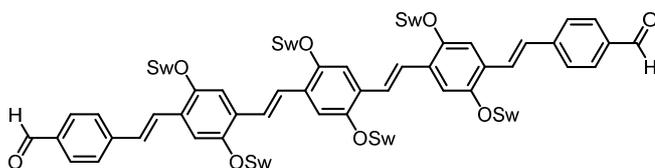


The reaction was performed in a 100 mL round bottomed flask equipped with a Dean-Stark distilling receiver. A solution of 4-ethenylbenzaldehyde (**76**) (2.60 g, 19.7 mmol, 1.00 eq), ethylene glycol (8.54 mL, 197 mmol, 10.0 eq) and a catalytic amount of *p*-toluenesulfonic acid in toluene (60 mL) was refluxed (140  $^\circ\text{C}$ ) for 6 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (60 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica gel, PE/EA = 15:2,  $R_f = 0.21$ ) yielded **77** as a colorless oil (2.73 g, 15.5 mmol, 79 %).

Analytical data was in accordance with literature:<sup>[102]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.41 (m, 4H), 6.73 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.9 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.16-4.01 (m, 4H).

4,4'-[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(*E*)-ethene-2,1-diyl[2,5-bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-4,1-diyl]-(*E*)-ethene-2,1-diyl]}dibenzaldehyde (**78**)

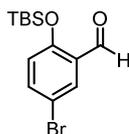


According to **GP2** a solution of diiodide **73** (200 mg, 71.0 μmol), dioxolane **77** (27.4 mg, 156 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.59 mg, 7.07 μmol, 0.10 eq), tris(*o*-tolyl)phosphine (8.61 mg, 28.3 μmol, 0.40 eq) and triethylamine (0.5 mL) in DMF (5 mL) was stirred at 120 °C for 48 h. The crude acetal was deprotected without further purification.

Deacetalization:

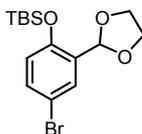
The crude acetal (149 mg, 50.9 μmol, 1.00 eq) was dissolved in toluene (5 mL) and a catalytic amount of iodine was added. The mixture was refluxed for 6 h and then quenched with a saturated aqueous solution of sodium sulfite. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvents were evaporated. Column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:1.5, *R<sub>f</sub>* = 0.32) afforded **78** as a bright yellow oil (122 mg, 43.0 μmol, 60 % over two steps).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.99 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.73-7.68 (m, 6H), 7.41-7.36 (m, 6H), 7.25 (s, 4H), 7.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.59 (quin, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.51-4.46 (m, 4H), 3.80-3.75 (m, 24H), 3.67-3.56 (m, 120H), 3.51-3.49 (m, 24H), 3.34-3.33 (m, 36H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 191.8, 151.5, 151.0, 150.9, 144.3, 135.2, 130.4, 130.1, 129.4, 128.3, 127.5, 127.1, 124.6, 123.7, 115.3, 114.4, 113.8, 79.8, 79.4, 79.3, 72.0, 71.2-71.1 (m), 70.7-70.6 (m), 59.1. IR (cm<sup>-1</sup>): 2868, 1693, 1595, 1566, 1494, 1455, 1416, 1349, 1304, 1248, 1197, 1095, 959, 849, 819, 516. HRMS (MALDI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>142</sub>H<sub>235</sub>O<sub>56</sub> 2836.5541, found 2836.5552.

5-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyde (**81**)

Under a nitrogen atmosphere a solution of *tert*-butyldimethylsilylchloride (2.70 g, 17.9 mmol, 1.20 eq) in dry DCM (60 mL) was added slowly to a solution of 5-bromosalicylaldehyde (**79**) (3.00 g, 14.9 mmol, 1.00 eq), imidazole (1.22 g, 17.9 mmol, 1.20 eq) and triethylamine (1.29 mL, 17.9 mmol, 1.20 eq) in dry DCM (120 mL). The reaction mixture was allowed to warm to rt, stirred overnight and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 80 mL). The combined organic extracts were washed with brine (150 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, PE/EA = 100:1, *R<sub>f</sub>* = 0.13) afforded the desired compound as a colorless solid (4.38 g, 13.9 mmol, 93 %).

Mp = 64–66 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.36 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.28 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 188.8, 158.0, 138.3, 131.2, 128.7, 122.3, 114.4, 25.8, 18.5, -4.2. IR (cm<sup>-1</sup>): 2936, 2858, 1682, 1588, 1465, 1405, 1389, 1290, 1267, 1245, 1174, 1117, 914, 891, 866, 808, 779, 720, 671, 634, 604, 527, 485, 442. HRMS (DART): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>79</sup>Br 315.0416, found 315.0416, *m/z* [M+H]<sup>+</sup>calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>81</sup>Br 315.0395, found 315.0395.

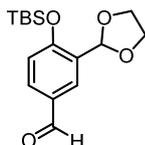
(4-Bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**83**)

To a solution of **81** (500 mg, 1.59 mmol, 1.00 eq) and triethyl orthoformate (186 μL, 1.74 mmol, 1.10 eq) in ethylene glycol (1 mL) tetra-*n*-butylammonium tribromide (8.00 mg, 16.6 μmol, 0.01 eq) was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and then subjected to column chromatography (silica gel, PE/EA = 100:3, *R<sub>f</sub>* = 0.20) to yield the desired compound as a colorless oil (544 mg, 1.51 mmol, 95 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.15–3.96 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.23 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

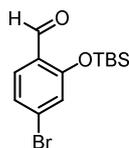
$\delta$  153.4, 132.9, 130.5, 130.3, 120.8, 113.6, 98.8, 65.4, 25.8, 18.4, -4.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2929, 2884, 2858, 1477, 1391, 1273, 1253, 1182, 1128, 1084, 1067, 967, 916, 839, 822, 805, 780, 730, 670, 553, 504. HRMS (DART):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}^{79}\text{Br}$  359.0678, found 359.0666,  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}^{81}\text{Br}$  361.0658, found 359.0645.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)benzaldehyde (**85**)



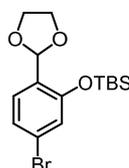
Under a nitrogen atmosphere **83** (2.00 g, 5.57 mmol, 1.00 eq) was dissolved in dry THF (125 mL). The solution was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and *n*-BuLi (3.83 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 6.12 mmol, 1.10 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  before DMF (2.16 mL, 27.8 mmol, 5.00 eq) was added carefully. After stirring at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for additional 2 h. A saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL) and DCM (50 mL) were added to quench the reaction, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 10:1,  $R_f$  = 0.14) to yield the desired compound as a colorless solid (932 mg, 3.02 mmol, 54 %).

Mp =  $38\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.19–4.00 (m, 4H), 1.02 (s, 9H), 0.29 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.0, 159.8, 131.6, 130.4, 130.2, 129.4, 119.4, 98.9, 65.4, 25.7, 18.4, -4.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2967, 2928, 2881, 2858, 1683, 1605, 1577, 1493, 1470, 1433, 1400, 1383, 1281, 1254, 1209, 1159, 1112, 1064, 968, 955, 941, 893, 841, 781, 710, 669, 633, 525, 415. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$  309.1522, found 309.1519,  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{SiNa}$  331.1342, found 331.1338.

4-Bromo-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyde (**82**)

Under a nitrogen atmosphere a solution of *tert*-butyldimethylsilylchloride (2.76 g, 18.3 mmol, 1.50 eq) in dry DCM (40 mL) was added dropwise to a solution of **80** (2.45 g, 12.2 mmol, 1.00 eq) and triethylamine (1.32 mL, 18.3 mmol, 1.50 eq) in dry DCM (40 mL). The reaction mixture was stirred at rt overnight. Monitoring by TLC did not indicate completion of the reaction, therefore imidazole (830 mg, 12.2 mmol, 1.00 eq) was added. After stirring for additional 2 h the reaction was completed and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (70 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 70 mL). The combined organic extracts were washed with brine (150 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, PE/EA = 100:2, *R<sub>f</sub>* = 0.20) afforded the desired compound as a colorless solid (3.47 g, 11.0 mmol, 90 %).

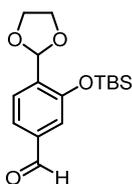
Mp = 37-39 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.08 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.30 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 189.3, 159.3, 130.1, 129.6, 126.3, 125.2, 123.6, 25.7, 18.5, -4.2. IR (cm<sup>-1</sup>): 2930, 2858, 1689, 1585, 1561, 1472, 1403, 1388, 1363, 1241, 1187, 1106, 1071, 930, 827, 805, 781, 732, 673, 653, 448. HRMS (DART): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>79</sup>Br 315.0416, found 315.0418, *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>81</sup>Br 315.0395, found 315.0396.

(5-Bromo-2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**84**)

To a solution of **82** (3.30 g, 10.5 mmol, 1.00 eq) and triethyl orthoformate (1.23 mL, 11.5 mmol, 1.10 eq) in ethylene glycol (3 mL) tetra-*n*-butylammonium tribromide (67.0 mg, 139 μmol, 0.01 eq) was added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and then subjected to column chromatography (silica gel, PE/EA = 100:2, *R<sub>f</sub>* = 0.13) to afford the desired compound as a colorless oil (2.99 g, 8.32 mmol, 80 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.14-3.96 (m, 4H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.0, 128.6, 127.7, 124.5, 123.2, 122.3, 99.1, 65.3, 25.8, 18.4, -4.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2929, 2885, 2858, 1591, 1571, 1483, 1472, 1402, 1264, 1253, 1124, 1073, 927, 837, 825, 808, 780, 745, 672, 651, 592, 548. HRMS (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}^{79}\text{Br}$  358.0600, found 358.0583.

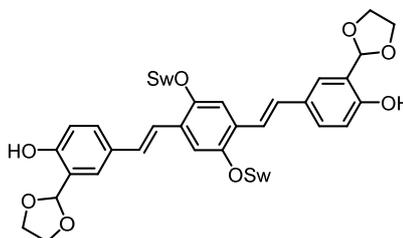
3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)benzaldehyde (**86**)



Under a nitrogen atmosphere **84** (2.86 g, 7.96 mmol, 1.00 eq) was dissolved in dry THF (180 mL). The solution was cooled to  $-78$  °C and *n*-BuLi (5.47 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 8.76 mmol, 1.10 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $-78$  °C before DMF (3.09 mL, 39.8 mmol, 5.00 eq) was added carefully. After stirring at  $-78$  °C for 2 h the reaction mixture was allowed to warm to  $0$  °C and quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/EA = 100:6,  $R_f = 0.08$ ) to yield the desired compound as a colorless oil (1.61 g, 5.22 mmol, 66 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.19-4.00 (m, 4H), 1.02 (s, 1H), 0.29 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.0, 159.8, 131.6, 130.4, 130.2, 129.4, 119.4, 98.9, 65.4, 25.7, 18.4, -4.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2930, 2886, 2858, 1699, 1606, 1578, 1498, 1471, 1429, 1388, 1254, 1189, 1155, 1071, 973, 941, 836, 780, 704, 668, 592, 534, 498. HRMS (EI):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$  308.1444, found 308.1447.

4,4'-((1E,1'E)-(2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaopentacosan-13-yloxy)-1,4-phenylene)bis(ethene-2,1-diyl))bis(2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenol) (87)



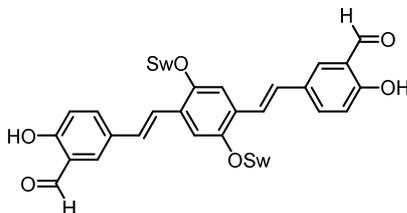
According to **GP3** for bisphosphonates a solution of **67** (1.00 g, 875  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (10 mL) was treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (226 mg, 2.1 mmol) and aldehyde **85** (567 mg, 1.84 mmol) was added. The crude coupling product was subjected to desilylation without further purification.

Desilylation:

The crude coupling product was dissolved in THF (30 mL) and the solution was cooled to 0 °C before tetrabutylammonium fluoride trihydrate (606 mg, 1.93 mmol, 2.20 eq) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 2 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) and DCM (30 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 30 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were removed *in vacuo*. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.8,  $R_f$  = 0.12) afforded the desired product as a viscous yellow oil (582 mg, 399  $\mu\text{mol}$ , 54 % over two steps).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (s, 2H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.47 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 4.19-4.07 (m, 8H), 3.77-3.58 (m, 48H), 3.52-3.49 (m, 8H), 3.35 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.2, 150.9, 130.2, 128.8, 128.7, 128.3, 126.9, 121.5, 121.1, 117.7, 114.3, 104.1, 79.8, 72.0, 71.2, 70.8-70.6 (m), 65.0, 59.1. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{62}\text{H}_{94}\text{O}_{24}\text{Na}$  1245.6033, found 1245.6022,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{62}\text{H}_{94}\text{O}_{24}\text{K}$  1261.5772, found 1261.5768.

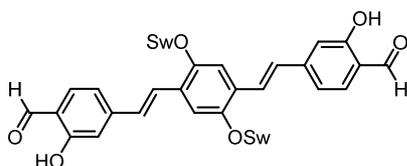
5,5'-((1E,1'E)-(2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)-1,4-phenylene)bis(ethene-2,1-diy))bis(2-hydroxybenzaldehyde) (88)



Deacetalization of **87** (350 mg, 531  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was carried out according to **GP4** and **88** was obtained as a yellow oil (295 mg, 517  $\mu\text{mol}$ , 97 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.02 (s, 2H), 9.96 (s, 2H), 7.76 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 2.2 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.05 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.51 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.79-3.77 (m, 8H), 3.70-3.56 (m, 40H), 3.51-3.48 (m, 8H), 3.33 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  197.0, 161.2, 151.0, 134.8, 131.9, 130.4, 128.7, 127.2, 122.8, 120.8, 118.2, 114.4, 79.8, 72.0, 71.2, 70.8-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1654, 1492, 1416, 1349, 1279, 1251, 1199, 1095, 963, 849, 768, 732, 684, 566. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{22}\text{Na}$  1157.5508, found 1157.5517,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{22}\text{K}$  1173.5248, found 1173.5250. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{22}$ : C 61.36, H 7.64, found: C 61.48, H 7.88.

4,4'-((1E,1'E)-(2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)-1,4-phenylene)bis(ethene-2,1-diy))bis(2-hydroxybenzaldehyde) (89)



According to **GP3** for bisphosphonates a solution of **67** (150 mg, 131  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (3 mL) was treated with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (34.0 mg, 302  $\mu\text{mol}$ ) and aldehyde **86** (83.0 mg, 269  $\mu\text{mol}$ ) was added. The crude coupling product was subjected to desilylation without further purification.

Desilylation:

The crude coupling product was dissolved in dry THF (5 mL) and the solution was cooled to 0  $^\circ\text{C}$  before tetrabutylammonium fluoride trihydrate (45.5 mg, 144  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 2 h. The reaction was quenched with a

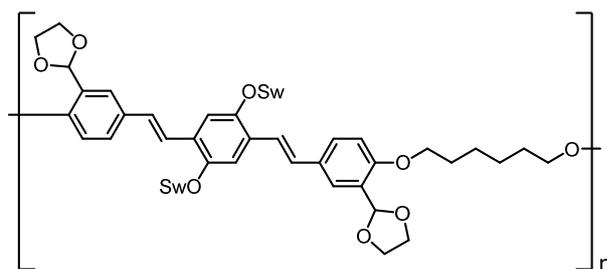
saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) and DCM (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was subjected to deacetalization without further purification.

Deacetalization:

Deacetalization was carried out according to **GP4**. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f = 0.12$ ) afforded **89** as a viscous yellow oil (71.0 mg, 62.5  $\mu\text{mol}$ , 48 % over three steps).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.06 (s, 2H), 9.86 (s, 2H), 7.67 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.08 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 4.53 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.79-3.78 (m, 8H), 3.71-3.57 (m, 40H), 3.52-3.49 (m, 8H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195.6, 162.1, 151.6, 146.6, 134.1, 128.9, 128.0, 127.9, 119.9, 118.6, 114.9, 114.7, 80.0, 72.0, 71.2, 70.9-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 1646, 1613, 1559, 1487, 1450, 1419, 1327, 1291, 1228, 1197, 1096, 965, 876, 849, 816, 740, 718, 492, 472. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{22}\text{Na}$  1157.5508, found 1157.5538,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{22}\text{K}$  1173.5248, found 1173.5270. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{O}_{22}$ : C 61.36, H 7.64, found: C 61.13, H 7.94.

### Polymer P1

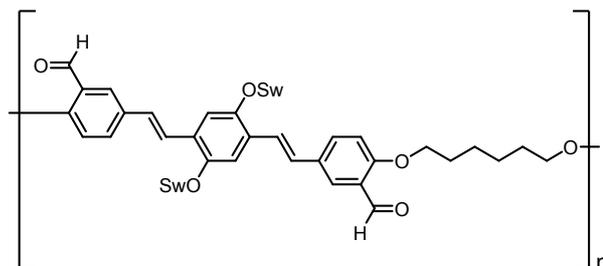


Compound **87** (100 mg, 81.7  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (67.8 mg, 490  $\mu\text{mol}$ ) and 1,6-diodohexane (13.5  $\mu\text{L}$ , 81.7  $\mu\text{mol}$ ) were reacted according to **GP5** and polymer **P1** was isolated as a yellow solid (84.0 mg, 79 %).

GPC ( $\text{CHCl}_3$ , polystyrene):  $M_n$  42.4 kDa, PDI 1.8.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (s, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.03 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.50 (quin,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.21-4.06 (m, 12H), 3.78-3.76 (m, 8H), 3.68-3.58 (m,

40H), 3.52-3.48 (m, 8H), 3.34 (s, 12H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.60-1.54 (m, 4H). A  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum could not be obtained due to poor solubility of the polymer.

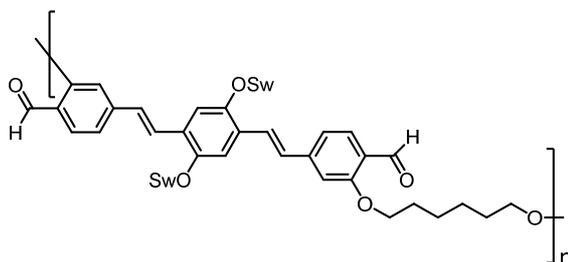
### Polymer P2



Compound **88** (100 mg, 88.1  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (73.0 mg, 529  $\mu\text{mol}$ ) and 1,6-diodohexane (14.5  $\mu\text{L}$ , 88.1  $\mu\text{mol}$ ) were reacted according to **GP5** and polymer **P2** was obtained as a yellow solid (92.0 mg, 86 %).

GPC ( $\text{CHCl}_3$ , polystyrene):  $M_n$  55.9 kDa, PDI 2.1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.53 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.07-7.00 (m, 4H), 4.51 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.17-4.13 (m, 4H), 3.79-3.78 (m, 8H), 3.69-3.58 (m, 40H), 3.51-3.48 (m, 8H), 3.34 (m, 12H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.66-1.59 (m, 4H). A  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum could not be obtained due to poor solubility of the polymer.

### Polymer P3

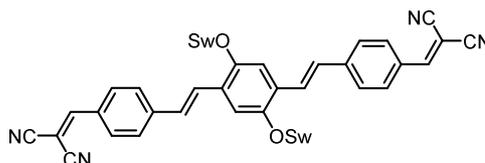


Compound **89** (100 mg, 88.1  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (73.0 mg, 529  $\mu\text{mol}$ ) and 1,6-diodohexane (14.5  $\mu\text{L}$ , 88.1  $\mu\text{mol}$ ) were reacted according to **GP5** and polymer **P3** was isolated as a waxy yellow solid (79.0 mg, 74 %).

GPC ( $\text{CHCl}_3$ , polystyrene):  $M_n$  19.0 kDa, PDI 1.5.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.48 (s, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.47-6.98 (m, 8H), 4.56 (quin,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.21-4.14 (m,

4H), 3.80-3.78 (m, 8H), 3.69-3.57 (m, 40H), 3.51-3.47 (m, 8H), 3.33 (s, 12H), 1.95-1.93 (m, 4H), 1.66-1.65 (m, 4H). A  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum could not be obtained due to poor solubility of the polymer.

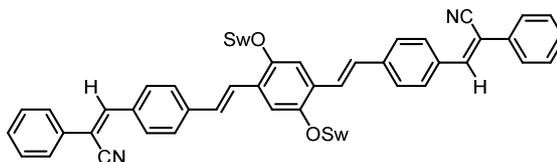
2,2'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaioxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diylbenzene-4,1-diylmethylidene]}dipropanedinitrile (93)



To a solution of **21** (200 mg, 181  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in acetonitrile (2 mL) malononitrile (72.0 mg, 1.08 mmol, 6.00 eq) and catalytic amounts of acetic acid and piperidine were added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (5 x 20 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.12) afforded the desired product as a dark red wax (185 mg, 154  $\mu\text{mol}$ , 85 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 4H), 7.72 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 4H), 7.68 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 2H), 4.55 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 8H), 3.70-3.58 (m, 40H), 3.51-3.49 (m, 8H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.0, 151.6, 144.5, 131.6, 130.0, 129.1, 127.9, 127.8, 127.6, 114.6, 114.3, 113.2, 81.0, 79.9, 72.0, 71.2, 70.9, 70.7-70.6 (m), 59.2. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 2223, 1599, 1568, 1544, 1511, 1487, 1453, 1421, 1350, 1312, 1236, 1200, 1182, 1100, 955, 850, 779, 723, 610, 531. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{64}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{Na}$  1221.5835, found 1221.5861,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{64}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_{18}\text{K}$  1237.5574, found 1237.5596.

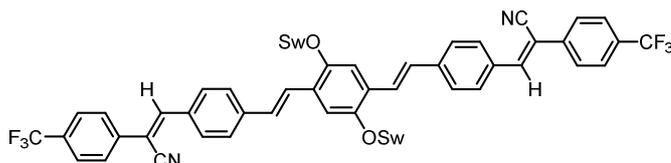
(2Z,2'Z)-3,3'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diyl]benzene-4,1-diyl}bis(2-phenylprop-2-enenitrile) (94)



To a solution of **21** (200 mg, 181  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and phenylacetonitrile (44.0  $\mu\text{L}$ , 381  $\mu\text{mol}$ , 2.10 eq) in methanol (3 mL) NaOMe (100  $\mu\text{L}$  of a 25 wt% solution in MeOH, 435  $\mu\text{mol}$ , 2.40 eq) was added. The reaction mixture was refluxed overnight (65  $^{\circ}\text{C}$ ), cooled to rt and diluted with EA/hexanes = 1:1 (5 mL). The solution was washed with water (2 x 10 mL) and brine (2 x 10 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.5,  $R_f$  = 0.15) afforded the desired product as an orange oil (198 mg, 152  $\mu\text{mol}$ , 84 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92, (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 7.71-7.69 (m, 4H), 7.64-7.60 (m, 6H), 7.53 (s, 2H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.14 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 4.56 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.84-3.77 (m, 8H), 3.72-3.58 (m, 40H), 3.51-3.49 (m, 8H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.4, 141.8, 140.4, 134.8, 132.9, 129.9, 129.24, 129.21, 129.0, 128.3, 127.2, 126.1, 125.5, 118.4, 114.4, 110.9, 79.9, 72.1, 71.3, 70.9-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2868, 2211, 1586, 1487, 1449, 1417, 1348, 1254, 1197, 1097, 965, 849, 820, 760, 691, 669, 531. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_{18}\text{Na}$  1323.6556, found 1323.6579,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{74}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_{18}\text{K}$  1339.6295, found 1339.6303. Elemental analysis: Calcd (%) for  $\text{C}_{74}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_{18}$ : C 68.29, H 7.43, N 2.15, found: C 68.03, H 7.53, N 1.88.

(2Z,2'Z)-3,3'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diyl]benzene-4,1-diyl}bis{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enenitrile} (95)

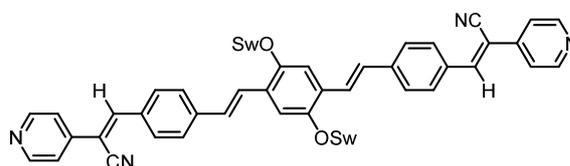


To a solution of **21** (100 mg, 90.6  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and 4-(trifluoromethyl)phenyl-acetonitrile (35.2 mg, 190  $\mu\text{mol}$ , 2.10 eq) in methanol (2 mL) NaOMe (50  $\mu\text{L}$  of a 25 wt% solution in MeOH, 218  $\mu\text{mol}$ , 2.40 eq) was added. The reaction mixture was refluxed overnight (65  $^{\circ}\text{C}$ ), cooled to rt and

diluted with EA/hexanes = 1:1 (5 mL). The solution was washed with water (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.5, *R<sub>f</sub>* = 0.14) afforded the desired product as an orange oil (44 mg, 30.6 μmol, 34 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.67-7.60 (m, 8H), 7.39 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.56 (quin, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.81-3.79 (m, 8H), 3.72-3.57 (m, 40H), 3.53-3.49 (m, 8H), 3.34 (s, 12H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.4, 143.7, 141.0, 138.2, 132.3, 131.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 130.2, 129.0, 128.1, 127.3, 126.4, 126.2 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.8, 123.9 (q, *J* = 272.0 Hz), 117.9, 114.4, 109.2, 79.8, 72.0, 71.2, 70.9, 70.7-70.6 (m), 59.1. <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -62.69. IR (cm<sup>-1</sup>): 2871, 2358, 2214, 1585, 1488, 1417, 1323, 1253, 1110, 1068, 1014, 966, 842, 593, 531. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>76</sub>H<sub>95</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>18</sub> 1437.6484, found 1437.6491, *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>76</sub>H<sub>94</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>18</sub>Na 1459.6304, found 1459.6347.

(2Z,2'Z)-3,3'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diyl]benzene-4,1-diyl}bis[2-(pyridin-4-yl)prop-2-enenitrile] (96)

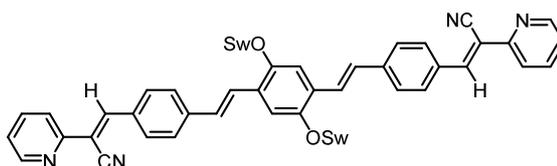


To a solution of **21** (100 mg, 90.6 μmol, 1.00 eq) and 4-pyridylacetonitrile hydrochloride (30.9 mg, 200 μmol, 2.20 eq) in ethanol (3 mL) catalytic amounts of acetic acid and piperidine were added. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The solvents were removed under reduced pressure and the remaining slurry was purified by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:1.2, *R<sub>f</sub>* = 0.13) to yield the desired compound as a dark orange oil (44.0 mg, 33.8 μmol, 37 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.71 (s, 2H), 7.66-7.64 (m, 6H), 7.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 4.56 (quin, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.82-3.77 (m, 8H), 3.70-3.58 (m, 40H), 3.51-3.49 (m, 8H), 3.33 (s, 12H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151.3, 150.6, 144.5, 142.0, 141.4, 131.8, 130.4, 128.9, 127.9, 127.2, 126.0, 119.9, 117.2, 114.3, 108.0, 79.7, 71.9, 71.1, 70.7-70.5 (m), 59.0. IR (cm<sup>-1</sup>): 2872, 2209, 1578, 1551, 1487, 1418, 1338, 1264, 1186, 1098, 1046, 992, 961, 927, 850, 821, 672, 532. HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd

for  $C_{72}H_{94}N_4O_{18}Na$  1325.6461, found 1325.6476,  $m/z$   $[M+K]^+$  calcd for  $C_{72}H_{94}N_4O_{18}K$  1341.6200, found 1341.6218.

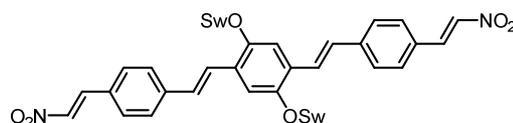
(2Z,2'Z)-3,3'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaioxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diyl]benzene-4,1-diyl}}bis[2-(pyridin-2-yl)prop-2-enenitrile] (97)



To a solution of **21** (100 mg, 90.6  $\mu$ mol, 1.00 eq) and 2-pyridylacetonitrile (23.0  $\mu$ L, 200  $\mu$ mol, 2.20 eq) in ethanol (3 mL) catalytic amounts of acetic acid and piperidine were added. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The solvents were removed under reduced pressure and the remaining slurry was purified by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.10) to yield the desired compound as a dark orange oil (112 mg, 85.9  $\mu$ mol, 95 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.65 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 4H), 7.81-7.76 (m, 4H), 7.65-7.63 (m, 6H), 7.39 (s, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.14 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 4.56 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.82-3.77 (m, 8H), 3.71-3.58 (m, 40H), 3.51-3.49 (m, 8H), 3.33 (s, 12H).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  151.4, 151.3, 149.8, 144.6, 141.0, 137.5, 132.5, 130.7, 129.0, 128.2, 127.2, 125.7, 123.5, 121.4, 118.2, 114.4, 109.2, 79.8, 72.8, 71.2, 70.9-70.6 (m), 59.1. IR ( $cm^{-1}$ ): 2867, 2211, 1579, 1563, 1550, 1515, 1488, 1466, 1432, 1422, 1350, 1324, 1312, 1299, 1251, 1201, 1180, 1144, 1105, 1041, 998, 985, 970, 959, 950, 928, 875, 845, 810, 779, 736, 722, 690, 662, 621, 529. HRMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{72}H_{95}N_4O_{18}$  1303.6641, found 1303.6743,  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{72}H_{94}N_4O_{18}Na$  1325.6461, found 1325.6537.

13,13'-{[2,5-Bis[(E)-2-{4-[(E)-2-nitroethenyl]phenyl}ethenyl]benzene-1,4-diyl}bis(oxy)]bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaioxapentacosane) (98)

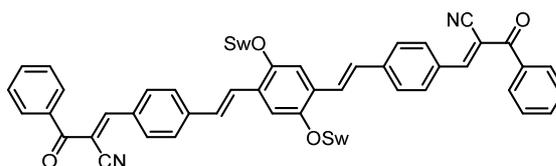


To a mixture of aldehyde **21** (100 mg, 90.6  $\mu$ mol, 1.00 eq) and nitromethane (1.5 mL) ammonium acetate (3.50 mg, 45.3  $\mu$ mol, 0.50 eq) was added. The reaction mixture was refluxed for 48 h. The

excess of nitromethane was removed under reduced pressure and purification by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.14) afforded the desired compound as an orange wax (48.0 mg, 40.4  $\mu$ mol, 45 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 8H), 7.55 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 7.37 (s, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 4.53 (quin,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.80-3.78 (m, 8H), 3.70-3.58 (m, 40H), 3.51-3.49 (m, 8H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151.5, 142.1, 138.8, 136.7, 129.9, 129.2, 129.0, 128.1, 127.6, 126.2, 114.6, 79.9, 72.1, 71.2, 70.9-70.7 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2869, 2359, 1628, 1597, 1494, 1407, 1329, 1268, 1182, 1100, 1039, 962, 850, 830, 813, 730, 528. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{22}\text{Na}$  1211.5726, found 1211.5744,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{22}\text{K}$  1227.5466, found 1227.5477.

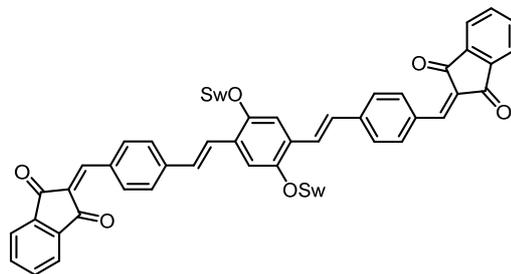
(2E,2'E)-3,3'-{[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diylbenzene-4,1-diyl]}bis(2-benzoylprop-2-enenitrile) (99)



To a solution of benzoylacetonitrile (28.9 mg, 199  $\mu$ mol, 2.20 eq) and dialdehyde **21** (100 mg, 90.6  $\mu$ mol, 1.00 eq) in ethanol (*S*)-proline (4.20 mg, 36.3  $\mu$ mol, 0.40 eq) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 24 h and then concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/DCM/EA/methanol = 5:3:1:0.6,  $R_f$  = 0.12) to yield the desired compound as a dark red oil (78.0 mg, 57.5  $\mu$ mol, 63 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07-8.05 (m, 6H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.73-7.61 (m, 8H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 4.56 (quin,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 3.80-3.79 (m, 8H), 3.72-3.57 (m, 40H), 3.52-3.48 (m, 8H), 3.34 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  189.2, 155.0, 151.6, 143.4, 136.3, 133.4, 132.0, 130.9, 129.4, 129.1, 128.8, 128.1, 127.4, 127.2, 117.5, 114.6, 109.0, 79.9, 72.1, 71.3-70.7 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2869, 2360, 1655, 1577, 1544, 1489, 1448, 1418, 1349, 1317, 1261, 1181, 1097, 956, 849, 822, 719, 696, 670. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{76}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{Na}$  1379.6454, found 1379.6523,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{76}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{K}$  1395.6194, found 1395.6250.

2,2'-[2,5-Bis(2,5,8,11,15,18,21,24-octaoxapentacosan-13-yloxy)benzene-1,4-diyl]bis[(E)-ethene-2,1-diylbenzene-4,1-diylmethylidene]}bis(1*H*-indene-1,3-(2*H*)-dione) (100)



To a solution of **21** (100 mg, 90.6  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) in ethanol (3 mL) 1,3-indandione (29.1 mg, 199  $\mu\text{mol}$ , 2.20 eq) and catalytic amounts of acetic acid and piperidine were added. The reaction mixture was stirred at rt overnight and quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (4 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (silica gel, EA/methanol = 20:1,  $R_f$  = 0.13) afforded the desired product as a dark red wax (57 mg, 41.9  $\mu\text{mol}$ , 46 %).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.51 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 4H), 8.02-8.00 (m, 4H), 7.88 (s, 2H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.70 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 2H), 4.57 (quin,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 3.83-3.78 (m, 8H), 3.72-3.58 (m, 40H), 3.50-3.49 (m, 8H), 3.33 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  190.6, 189.3, 151.5, 146.4, 143.1, 142.7, 140.2, 135.4, 135.2, 135.1, 132.5, 129.1, 128.6, 128.4, 127.0, 126.8, 123.4, 114.5, 79.9, 72.0, 71.2, 70.9, 70.7-70.6 (m), 59.1. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2867, 1722, 1682, 1615, 1562, 1537, 1513, 1424, 1380, 1348, 1320, 1252, 1205, 1180, 1080, 1018, 989, 955, 849, 815, 789, 737, 686, 575, 524. HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{76}\text{H}_{94}\text{O}_{22}\text{Na}$  1381.6134, found 1381.6151,  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{76}\text{H}_{94}\text{O}_{22}\text{K}$  1397.5874, found 1397.5898.

## 6.4 Amine-Sensing Studies

### 6.4.1 Detection of Amines in Solution

**Photographs:** Buffered or organic solutions of the fluorophores ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ,  $V = 8 \text{ mL}$ ) were prepared in glass vials and  $5 \mu\text{L}$  liquid amine, respectively  $2 \text{ mg}$  solid amine were added. Photographs were taken after  $1 \text{ h}$  reaction time under UV-light irradiation ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ).

**UV-VIS and Fluorescence Measurements:** The assay solutions used for the photographs were further diluted with buffer solution/solvent by a factor of three for UV-VIS and fluorescence measurements.

**Time-dependent Evolution of Fluorescence Turn-on:** The concentrations were adjusted after preliminary studies to obtain reasonable reaction rates allowing facile observation of the turn-on. To a buffered fluorophore solution ( $\text{pH } 11$ ,  $c = 0.09 \mu\text{M}$ ) the appropriate amine ( $0.012 \text{ vol}\%$ ) was added. The moment of amine addition was taken as start for the reaction. The time dependent evolution of the fluorescence turn-on was explored isochronously by measuring fluorescence spectra until no further increase of the intensity could be detected.

**Limit of Detection:** Buffered solutions of the fluorophores ( $\text{pH } 11$ ,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ,  $V = 8 \text{ mL}$ ) were prepared in glass vials. The amine concentration (first vial:  $c = 7.5 \text{ mM}$ ) decreases from one vial to the next by a factor of ten, which was achieved by stepwise dilution of a stock solution of the amine. Photographs were taken after  $1 \text{ h}$  reaction time under UV-light irradiation ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ). For the corresponding fluorescence measurements the solutions from the vials were diluted by a factor of three.

### 6.4.2 Detection of Amines on TLC-plates

**Experimental Procedure:** Solutions of the fluorophores in DCM ( $c = 20 \mu\text{M}$ ) were sprayed on differently coated TLC-plates using perfume atomizers. Then the plates were cut into strips containing a spot of each applied fluorophore. Each strip was exposed to a specific amine vapor. After an exposure time of  $20 \text{ h}$  photographs of the fluorescence responses were taken under UV-light irradiation ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ).

## 6.5 Protein-Sensing Studies

### 6.5.1 Detection of Proteins in Buffered Solution

**Photographs:** Buffered solutions of the fluorophores ( $c = 4.4 \mu\text{M}$ ,  $V = 8 \text{ mL}$ ) were prepared in glass vials and 2 mg of the solid protein were added. Photographs were taken after 1 h reaction time under UV-light irradiation ( $\lambda = 365 \text{ nm}$ ).

**UV-VIS and Fluorescence Measurements:** The assay solutions used for the photographs were further diluted with buffer solution by a factor of three for UV-VIS and fluorescence measurements.

**Linear Discriminant Analysis:** LDA was performed after 1 h reaction time of buffered aqueous fluorophore solutions ( $\text{pH } 11$ ,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) with albumins or protein shakes ( $c = 0.25 \text{ g/L}$ ). The final concentrations for fluorescence measurements were  $A = 0.038$  at 280 nm, which was calibrated using UV-VIS spectroscopy and achieved by dilution with buffer. The fluorescence intensity values at 495 nm (albumins) and at 465 nm (protein shakes) were recorded with excitation at 380 nm. This process was repeated for each protein target to generate five replicates of each. Thus, the five albumins (or six protein shakes) were tested against a three fluorophore array five times to afford a data matrix of 3 fluorophores  $\times$  5 albumins (or 6 shakes)  $\times$  5 replicates. To obtain a fluorescence reference value the pure buffered fluorophore solution was measured at  $A_{280} = 0.038$  and its response was subtracted from the fluorescence response in presence of analytes. The data matrix was processed using classical linear discriminant analysis (LDA) in SYSTAT (version 13.0). In LDA, all variables were used in the model (complete mode) and the tolerance was set as 0.001. The fluorescence response patterns were transformed into canonical patterns. The Mahalanobis distances of each individual pattern to the centroid of each group in a multidimensional space were calculated and the assignment of the case was based on the shortest Mahalanobis distance. For the blind experiment another 18 unknown albumin samples were subjected to analysis *via* LDA and treated equally to the training cases.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] L. Basabe-Desmonts, D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 993–1017.
- [2] R. P. Haugland, *Handbook of Fluorescent Probes an Research Products, Vol. 9*, Molecular Probes, Eugene, Paris, **2002**.
- [3] B. N. G. Giepmans, S. R. Adams, M. H. Ellisman, R. Y. Tsien, *Science* **2006**, *312*, 217–224.
- [4] K. Tainaka, R. Sakaguchi, H. Hayashi, S. Nakano, F. F. Liew, T. Morii, *Sensors* **2010**, *10*, 1355–1376.
- [5] K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid, D. R. Walt, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2595–2626.
- [6] B. A. Suslick, L. Feng, K. S. Suslick, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 2067–2073.
- [7] N. A. Rakow, A. Sen, M. C. Janzen, J. B. Ponder, K. S. Suslick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4528–4532.
- [8] N. A. Rakow, K. S. Suslick, *Nature* **2000**, *406*, 710–713.
- [9] C. Zhang, K. S. Suslick, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 237–242.
- [10] J. Kumpf, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8921–8924.
- [11] H. Kauffmann, *Chem. Ber.* **1917**, 515–529.
- [12] K. Müllen, G. Wegner, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 433–436.
- [13] F. D. Lewis, E. M. Crompton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4044–4045.
- [14] J. T. Warden, L. Gough, *Appl. Phys. Lett.* **1971**, *19*, 345.
- [15] U. Scherff, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *201*, 163–222.
- [16] S. J. K. Pond, O. Tsutsumi, M. Rumi, O. Kwon, E. Zojer, J.-L. Brédas, S. R. Marder, J. W. Perry, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9291–9306.
- [17] F. Paulus, *Diplomarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, **2011**.
- [18] K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, *Liebigs Annalen* **1942**, 80–119.
- [19] A. Michaelis, R. Kaehne, *Chem. Ber.* **1898**, 1048.
- [20] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 2499–2505.
- [21] J. Tolosa, J. J. Bryant, K. M. Solntsev, K. Brödner, L. M. Tolbert, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13726–13731.
- [22] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 345–390.

- [23] L. S. Hegedus (Hrsg.) *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, Mill Valley, California, **1994**.
- [24] B. Cornils, W. A. Herrmann (Hrsg.) *Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds, Vol. 2*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [25] B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 3–44.
- [26] G. Gryniewicz, M. Poenie, R. Y. Tsien, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 3440–3450.
- [27] A. J. Zuccherro, P. L. McGrier, U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 397–408.
- [28] A. J. Zuccherro, J. N. Wilson, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11872–11881.
- [29] A. J. Zuccherro, J. Tolosa, L. M. Tolbert, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13075–13081.
- [30] L. M. Hyman, K. J. Franz, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 2333–2356.
- [31] W. Yantasee, Y. Lin, K. Hongsirakarn, G. E. Fryxell, R. Addleman, C. Timchalk, *Environ. Health Perspect.* **2007**, *115*, 1683–1690.
- [32] I.-B. Kim, A. Dunkhorst, J. Gilbert, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2005**, *38*, 4560–4562.
- [33] H. U. Khan, J. Jang, J.-J. Kim, W. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2170–2176.
- [34] A. Khan, S. Müller, S. Hecht, *Chem. Commun.* **2005**, 584–586.
- [35] J. Tolosa, A. J. Zuccherro, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6498–6506.
- [36] U. Lauter, W. H. Meyer, V. Enkelmann, G. Wegner, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 2129–2140.
- [37] J. Freudenberg, *Masterarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, **2012**.
- [38] J. Kumpf, *Diplomarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, **2012**.
- [39] T. Kodadek, *Chem. Biol.* **2001**, 105–115.
- [40] D. Margulies, A. D. Hamilton, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 705–712.
- [41] A. P. Umali, S. E. LeBoeuf, R. W. Newberry, S. Kim, L. Tran, W. A. Rome, T. Tian, D. Taing, J. Hong, M. Kwan et al., *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 439–445.
- [42] S. L. Wiskur, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10109–10110.
- [43] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711.
- [44] E. A. Davey, A. J. Zuccherro, O. Trapp, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7716–7718.
- [45] L. You, D. Zha, E. V. Anslyn, *Chem. Rev.* **2015**, ASAP, DOI: 10.1021/cr5005524.
- [46] E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 687–699.
- [47] C.-C. You, O. R. Miranda, B. Gider, P. S. Ghosh, I.-B. Kim, B. Erdogan, S. A. Krovi, U. H. F. Bunz, V. M. Rotello, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 318–323.

- [48] O. R. Miranda, C.-C. You, R. L. Phillips, I.-B. Kim, P. S. Ghosh, U. H. F. Bunz, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9856–9857.
- [49] R. L. Phillips, O. R. Miranda, C.-C. You, V. M. Rotello, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2590–2594.
- [50] K. A. Mirica, J. M. Azzarelli, J. G. Weis, J. M. Schnorr, T. M. Swager, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, *110*, E3265-70.
- [51] B. Bao, L. Yuwen, X. Zheng, L. Weng, X. Zhu, X. Zhan, L. Wang, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 9628.
- [52] A. Gräfe, K. Haupt, G. J. Mohr, *Anal. Chim. Acta* **2006**, *565*, 42–47.
- [53] M. S. Maynor, T. L. Nelson, C. O'Sullivan, J. J. Lavigne, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3217–3220.
- [54] T. L. Nelson, C. O'Sullivan, N. T. Greene, M. S. Maynor, J. J. Lavigne, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5640–5641.
- [55] J. B. Noffsinger, N. D. Danielson, *J. Chromatogr. A* **1987**, 520–524.
- [56] a) H.-A. Ho, M. Béra-Abérem, M. Leclerc, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1718–1724; b) J. Huang, S. Virji, B. H. Weiller, R. B. Kaner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1314–1319; c) D. T. McQuade, A. E. Pullen, T. M. Swager, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2537–2574.
- [57] N. T. Greene, S. L. Morgan, K. D. Shimizu, *Chem. Commun.* **2004**, 1172–1173.
- [58] T. Soga, Y. Jimbo, K. Suzuki, D. Citterio, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 8973–8978.
- [59] G. J. Mohr, C. Demuth, U. E. Spichiger-Keller, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 3868–3873.
- [60] J. H. Jung, S. J. Lee, J. S. Kim, W. S. Lee, Y. Sakata, T. Kaneda, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3009–3012.
- [61] E. K. Feuster, T. E. Glass, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16174–16175.
- [62] P. L. McGrier, K. M. Solntsev, S. Miao, L. M. Tolbert, O. R. Miranda, V. M. Rotello, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4503–4510.
- [63] C. Patze, K. Brödner, F. Rominger, O. Trapp, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13720–13725.
- [64] B. B. Haab, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2006**, *17*, 415–421.
- [65] H. J. Issaq, Z. Xiao, T. D. Veenstra, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3601–3620.
- [66] L. Baldini, A. J. Wilson, J. Hong, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5656–5657.
- [67] U. H. F. Bunz, V. M. Rotello, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3268–3279.
- [68] S. S. Chou, M. De, J. Luo, V. M. Rotello, J. Huang, V. P. Dravid, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16725–16733.
- [69] H. Kong, H. Wang, S. Zhang, X. Zhang, *Analyst* **2011**, *136*, 3643–3648.
- [70] P. L. McGrier, K. M. Solntsev, A. J. Zuccherro, O. R. Miranda, V. M. Rotello, L. M. Tolbert, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3112–3119.

- [71] S. T. Schwaebel, O. Trapp, U. H. F. Bunz, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 273–281.
- [72] J. Freudenberg, J. Kumpf, V. Schäfer, E. Sauter, S. J. Wörner, K. Brödner, A. Dreuw, U. H. F. Bunz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4949–4959.
- [73] a) H. K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5441–5444; b) J. F. Coetzee, G. R. Padmanabhan, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5005–5010; c) I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1028.
- [74] A. Naila, S. Flint, G. Fletcher, P. Bremer, G. Meerdink, *J. Food Sci.* **2010**, *75*, R139–50.
- [75] V. X. Chen, F.-D. Boyer, C. Rameau, J.-P. Pillot, J.-P. Vors, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4849–4857.
- [76] S. T. Schwaebel, S. Menning, U. H. F. Bunz, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1422.
- [77] A. P. Kostikov, V. V. Popik, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5277–5280.
- [78] R. Gopinath, S. J. Haque, B. K. Patel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5842–5845.
- [79] R. A. McPherson, M. R. Pincus, *Henrys's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 2nd edn*, Saunders Elsevier, Philadelphia, **2011**.
- [80] V. J. Aliño, K.-L. Yang, *Analyst* **2011**, *136*, 3307–3313.
- [81] T. Maruyama, S. Katoh, M. Nakajima, H. Nabetani, *Biotechnol. Bioeng.* **2001**, *75*, 233–238.
- [82] a) F. W. Putnam (Hrsg.) *The Plasma Proteins: Structure, Function and Genetic Control, Vol. 2*, Academic Press, New York, **1975**; b) J. A. Huntington, P. E. Stein, *J. Chromatogr. B* **2001**, *756*, 189–198; c) M. Watanabe, S. Tateyama, T. Togashi, K. Uchida, R. Yamaguchi, T. Shimizu, S. Sugano, *J. Vet. Med. Sci.* **2000**, *62*, 1217–1219.
- [83] J. Kumpf, J. Freudenberg, U. H. F. Bunz, *Analyst* **2015**, *140*, 3136–3142.
- [84] a) A. D. Nisbet, R. H. Saundry, A. J. G. Moir, L. A. Fothergill, J. E. Fothergill, *Eur. J. Biochem.* **1981**, *115*, 335–345; b) J. B. C. Findlay, K. Brew, *Eur. J. Biochem.* **1972**, *27*, 65–86; c) H. M. Schaefer, V. Schmidt, F. Bairlein, *Anim. Behav.* **2003**, *65*, 531–541.
- [85] A. W. van der Made, R. H. van der Made, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1262–1263.
- [86] B. A. Hathaway, K. L. White, M. E. McGill, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3855–3860.
- [87] K. Shopsowitz, F. Leij, M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1285–1294.
- [88] B. Sontag, M. Rütth, P. Spitteller, N. Arnold, W. Steglich, M. Reichert, G. Bringmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1023–1033.
- [89] K. M. Solntsev, P. L. McGrier, C. J. Fahrni, L. M. Tolbert, U. H. F. Bunz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2429–2432.
- [90] C. F. Bernasconi, K. A. Howard, A. Kanavarioti, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6827–6835.
- [91] M. T. Salazar, T. K. Smith, A. Harris, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 1708–1712.
- [92] S. L. Wiskur, H. Ait-Haddou, J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 963–972.

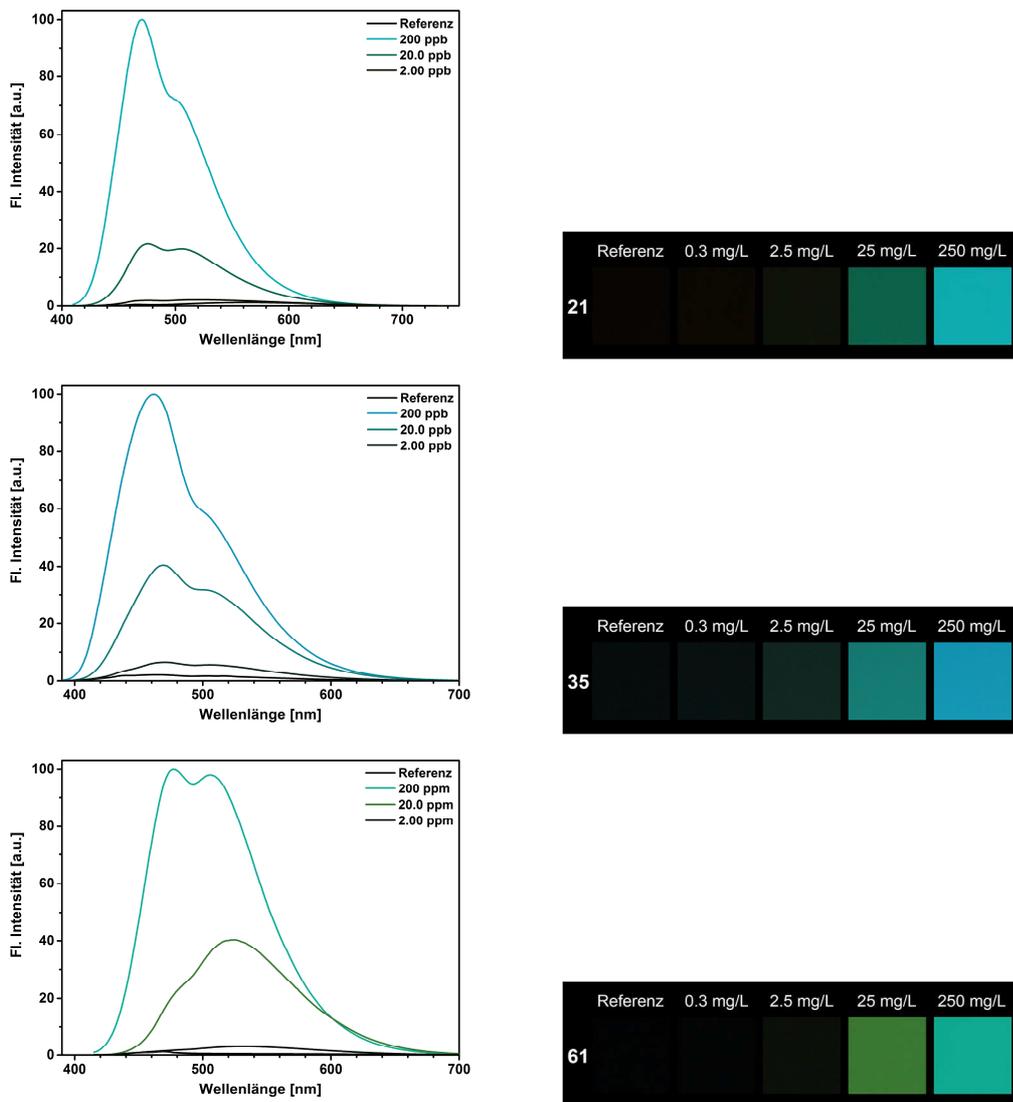
- 
- [93] E. Mertz, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3424–3425.
- [94] a) D. D. Bikle, P. K. Siiteri, E. Ryzen, J. G. Haddad, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1985**, *61*, 969–975; b) Y. Ni, R. Zhu, S. Kokot, *Analyst* **2011**, *136*, 4794–4801; c) K. Adachi, H. Watarai, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 6840–6846.
- [95] E. Smarsly, *laufende Dissertation*, Ruprecht-Karls Universität, Heidelberg.
- [96] S. T. Schwaebel, *laufende Dissertation*, Ruprecht-Karls Universität, Heidelberg.
- [97] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [98] P. C. DeRose, E. A. Early, G. W. Kramer, *Rev. Sci. Instrum.* **2007**, *78*, 033107.
- [99] C. Würth, M. Grabolle, J. Pauli, M. Spieles, U. Resch-Genger, *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 1535–1550.
- [100] E. D. D. Calder, F. I. McGonagle, A. H. Harkiss, G. A. McGonagle, A. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7633–7648.
- [101] B. Yan, J. Cramen, R. McDonald, N. L. Frank, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3201–3203.
- [102] M. Barbasiewicz, M. Makosza, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3745–3748.



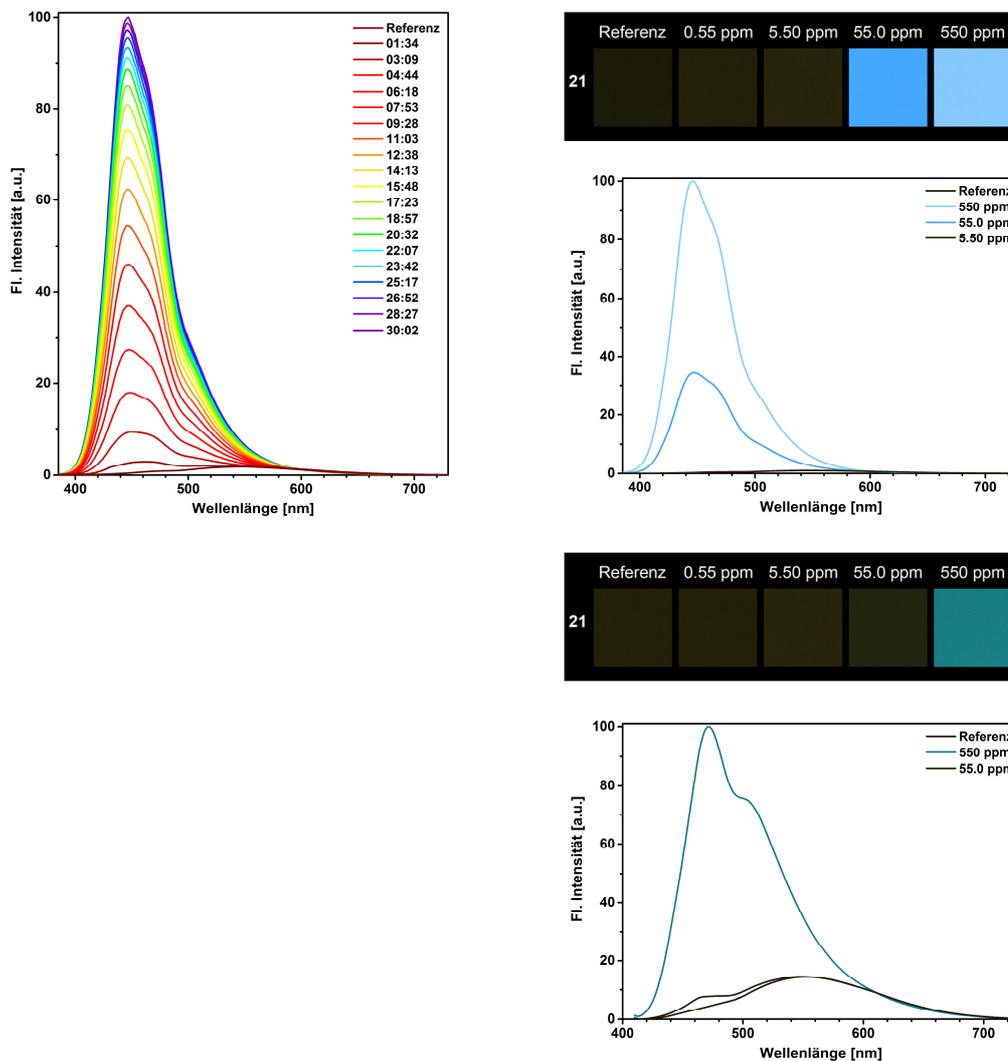
## 8 Anhang

### 8.1 Photophysikalische Messdaten

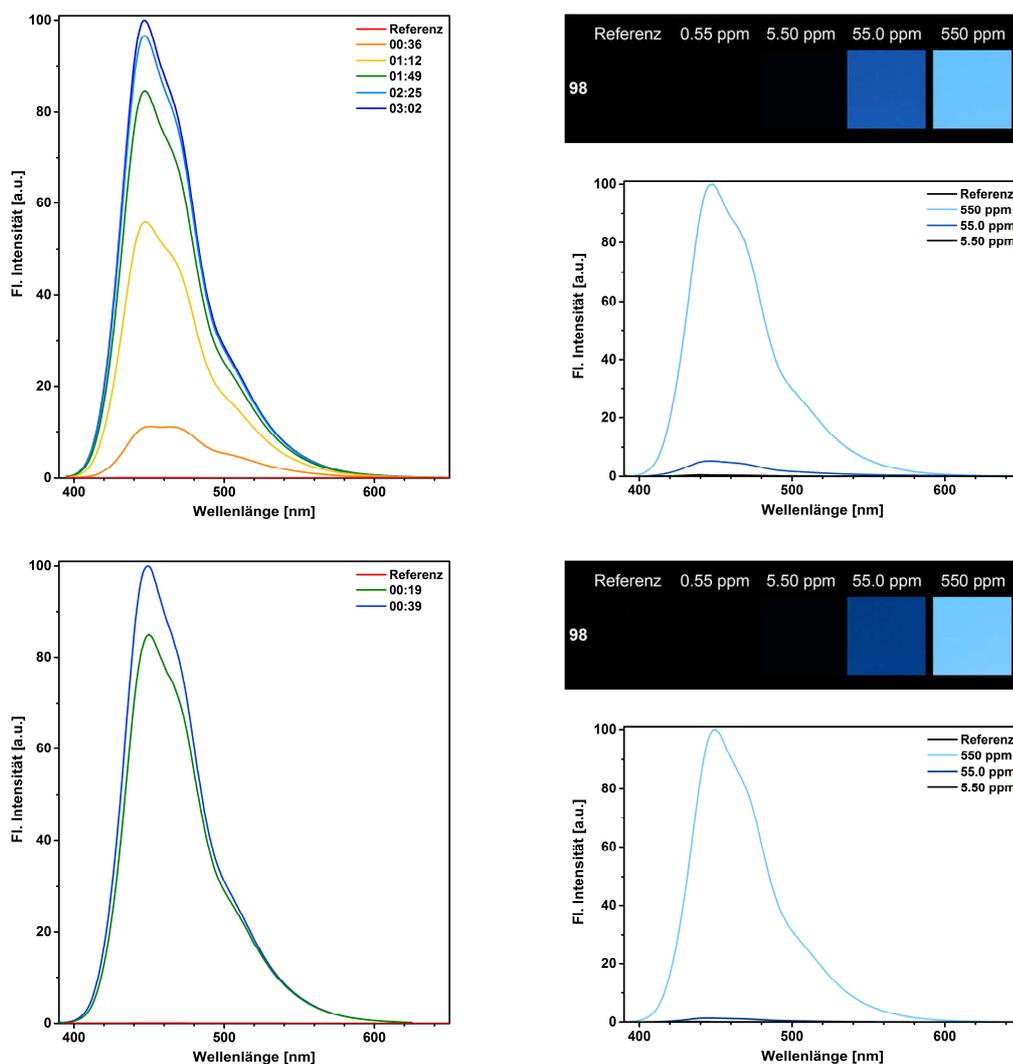
#### 8.1.1 Reaktionsgeschwindigkeiten und Detektionslimits



**Abbildung A1:** Photographische Abbildungen gepufferter Lösungen (pH 11,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **21** (oben), **35** (Mitte) und **61** (unten) und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von BSA zur Bestimmung des Detektionslimits.



**Abbildung A2:** Links: Zeitabhängige Entwicklung (mm:ss) der Emission nach Zugabe von Propylendiamin (120 ppm (vol)) zu einer Lösung (Wasser/THF = 9:1,  $c = 0.9 \mu\text{M}$ ) von **21** (oben). Rechts: Photographische Abbildungen der Lösungen (Wasser/THF = 9:1,  $c = 4.4 \mu\text{M}$ ) von **21** und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von Propylendiamin (oben) bzw. Butylamin (unten) zur Bestimmung des Detektionslimits.



**Abbildung A3:** Links: Zeitabhängige Entwicklung (mm:ss) der Emission nach Zugabe von Butylamin (oben) bzw. Morpholin (unten) (120 ppm (vol)) zu einer Lösung (Wasser/THF = 9:1, c = 0.9 µM) von **98**. Rechts: Photographische Abbildungen der Lösungen (Wasser/THF = 9:1, c = 4.4 µM) von **98** und zugehörige Emissionsspektren bei den angegebenen Konzentrationen von Butylamin (oben) bzw. Morpholin (unten) zur Bestimmung des Detektionslimits.

## 8.2 Auswertung zur Linearen Diskriminanzanalyse

**Tabelle A1:** Trainingsmatrix der Fluoreszenzantwortmuster des aus drei DSBs (**21**, **35** und **61**) bestehenden Sensorfelds in Gegenwart von fünf Albuminen bei einem Standardwert der Absorption ( $A = 0.038$  at 280 nm). Die Fluoreszenz wurde bei 380 nm angeregt und bei 495 nm gemessen. Nach Durchführung der LDA konnten die Analyten anhand ihrer ersten drei kanonischen Faktoren gruppiert werden.

Analyt	Fluoreszenzantwortmuster			Ergebnis LDA			
	<b>21</b>	<b>35</b>	<b>61</b>	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Gruppe
BSA	65.868	56.898	58.002	-3.767	-17.536	8.151	1.000
BSA	68.506	56.910	59.042	-2.420	-16.646	9.621	1.000
BSA	65.186	57.243	56.461	-4.019	-17.195	6.540	1.000
BSA	67.414	55.478	59.769	-3.905	-17.198	10.980	1.000
BSA	65.536	55.979	58.968	-4.486	-17.953	9.496	1.000
PSA	95.450	95.930	68.581	40.642	-18.696	-5.892	5.000
PSA	98.055	96.668	69.188	42.467	-17.814	-5.312	5.000
PSA	96.314	95.480	66.632	40.437	-17.053	-6.797	5.000
PSA	98.236	94.965	65.678	40.796	-15.339	-6.621	5.000
PSA	95.561	94.525	65.985	39.286	-16.835	-6.755	5.000
HSA	134.762	77.625	42.771	41.255	22.056	-1.121	2.000
HSA	131.874	78.976	42.485	40.926	20.218	-3.129	2.000
HSA	133.266	76.506	43.210	39.785	21.340	-0.326	2.000
HSA	136.935	77.900	40.537	42.157	24.349	-2.452	2.000
HSA	134.942	75.646	41.398	39.657	23.479	-0.601	2.000
Ovalbumin	75.852	31.723	27.859	-22.271	11.514	7.183	4.000
Ovalbumin	78.225	32.544	29.207	-20.392	11.852	8.199	4.000
Ovalbumin	78.088	32.768	28.590	-20.366	12.037	7.526	4.000
Ovalbumin	78.362	35.013	30.478	-18.292	10.509	7.311	4.000
Ovalbumin	77.688	32.782	29.606	-20.403	11.275	8.179	4.000
Lactalbumin	28.700	17.165	8.368	-57.323	0.404	-8.845	3.000
Lactalbumin	29.159	16.816	8.055	-57.419	0.927	-8.695	3.000
Lactalbumin	28.277	17.073	7.958	-57.639	0.417	-9.197	3.000
Lactalbumin	28.864	16.945	8.222	-57.433	0.638	-8.745	3.000
Lactalbumin	29.570	16.792	7.888	-57.272	1.248	-8.695	3.000

**Table A2:** Identifikation unbekannter Albuminproben durch LDA. Alle unbekanntenen Proben konnten korrekt den aus der Trainingsmatrix erhaltenen Gruppen zugewiesen werden.

Probe #	Fluoreszenzantwortmuster			Ergebnisse LDA				Analyt
	21	35	61	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Gruppe	Albumin
1	98.152	91.164	68.581	38.264	-15.780	-1.540	5	PSA
2	77.560	33.660	27.330	-20.097	12.148	5.750	4	Ovalbumin
3	67.401	55.232	55.055	-4.720	-14.630	7.594	1	BSA
4	70.162	56.818	55.130	-2.253	-13.634	7.165	1	BSA
5	140.874	74.328	39.668	41.129	28.045	0.655	2	HSA
6	27.201	16.347	8.028	-58.669	0.009	-8.872	3	Lactalbumin
7	78.103	31.069	27.669	-21.768	13.045	8.130	4	Ovalbumin
8	102.212	94.533	63.963	42.051	-12.120	-6.546	5	PSA
9	139.328	74.404	41.424	40.715	26.243	1.521	2	HSA
10	29.395	17.235	8.368	-56.953	0.763	-8.716	3	Lactalbumin
11	26.519	15.912	8.245	-59.279	-0.348	-8.554	3	Lactalbumin
12	70.986	55.425	54.882	-2.966	-12.632	8.258	1	BSA
13	75.852	29.317	26.449	-24.279	12.987	7.953	4	Ovalbumin
14	140.777	72.952	39.600	40.034	28.442	1.629	2	HSA
15	73.659	34.206	28.838	-21.259	9.045	5.450	4	Ovalbumin
16	103.089	96.545	67.124	44.391	-13.923	-5.458	5	PSA
17	31.014	17.433	8.129	-56.098	1.718	-8.623	3	Lactalbumin
18	65.868	52.473	56.021	-7.379	-15.151	10.031	1	BSA

**Table A3:** Trainingsmatrix der Fluoreszenzantwortmuster des aus drei DSBs (**21**, **35** und **61**) bestehenden Sensorfelds in Gegenwart von sechs Protein-Shakes bei einem Standardwert der Absorption ( $A = 0.038$  at 280 nm). Die Fluoreszenz wurde bei 380 nm angeregt und bei 465 nm gemessen. Nach Durchführung der LDA konnten die Analyten anhand ihrer ersten drei kanonischen Faktoren gruppiert werden.

Analyt	Fluoreszenzantwortmuster			Ergebnisse LDA			
	21	35	61	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Gruppe
Molke	74.190	30.763	12.527	-2.710	-6.202	3.028	6.000
Molke	80.538	32.506	12.197	-0.337	-7.150	5.330	6.000
Molke	82.544	33.256	12.079	0.440	-7.263	6.205	6.000
Molke	82.557	34.015	12.446	0.952	-6.442	6.030	6.000
Molke	77.719	33.839	12.799	-0.521	-4.589	4.802	6.000
Ei	114.592	48.660	23.695	26.459	-2.114	-1.352	2.000
Ei	113.047	49.246	24.656	26.930	-0.678	-2.834	2.000
Ei	116.494	50.114	24.652	28.369	-1.220	-1.937	2.000
Ei	115.396	50.199	24.068	27.426	-0.860	-0.977	2.000
Ei	112.833	51.523	24.281	26.962	1.484	-0.804	2.000
Soja	54.833	20.782	11.724	-12.633	-8.269	-3.690	5.000
Soja	58.585	21.193	12.458	-10.471	-9.169	-4.335	5.000
Soja	55.317	21.956	12.465	-11.506	-7.137	-4.217	5.000
Soja	56.756	22.054	12.139	-11.270	-7.704	-3.437	5.000

Soja	54.254	21.959	11.919	-12.417	-6.860	-3.370	5.000
Casein	54.971	33.905	14.475	-7.253	4.982	-0.443	3.000
Casein	59.494	35.602	14.582	-5.141	4.835	0.878	1.000
Casein	58.406	34.709	14.501	-5.803	4.392	0.361	1.000
Casein	58.365	35.259	14.590	-5.619	4.959	0.537	1.000
Casein	58.293	37.073	15.140	-4.746	6.873	0.679	1.000
Multi <sub>teuer</sub>	63.907	35.186	14.614	-3.578	2.690	1.023	4.000
Multi <sub>teuer</sub>	61.746	36.487	15.530	-3.229	5.044	-0.004	4.000
Multi <sub>teuer</sub>	62.603	37.249	14.740	-3.512	5.217	1.934	4.000
Multi <sub>teuer</sub>	63.192	37.223	15.104	-2.953	5.057	1.342	4.000
Multi <sub>teuer</sub>	61.045	36.436	14.958	-4.042	5.119	0.893	4.000
Multi <sub>günstig</sub>	55.130	33.462	14.076	-7.666	4.387	-0.001	3.000
Multi <sub>günstig</sub>	56.481	34.891	14.017	-6.933	5.200	1.119	1.000
Multi <sub>günstig</sub>	57.214	34.667	15.535	-5.261	5.108	-1.597	3.000
Multi <sub>günstig</sub>	57.183	34.646	16.257	-4.587	5.297	-2.877	3.000
Multi <sub>günstig</sub>	56.629	34.264	15.752	-5.352	5.013	-2.285	3.000

### 8.3 Messdaten analytische GPC

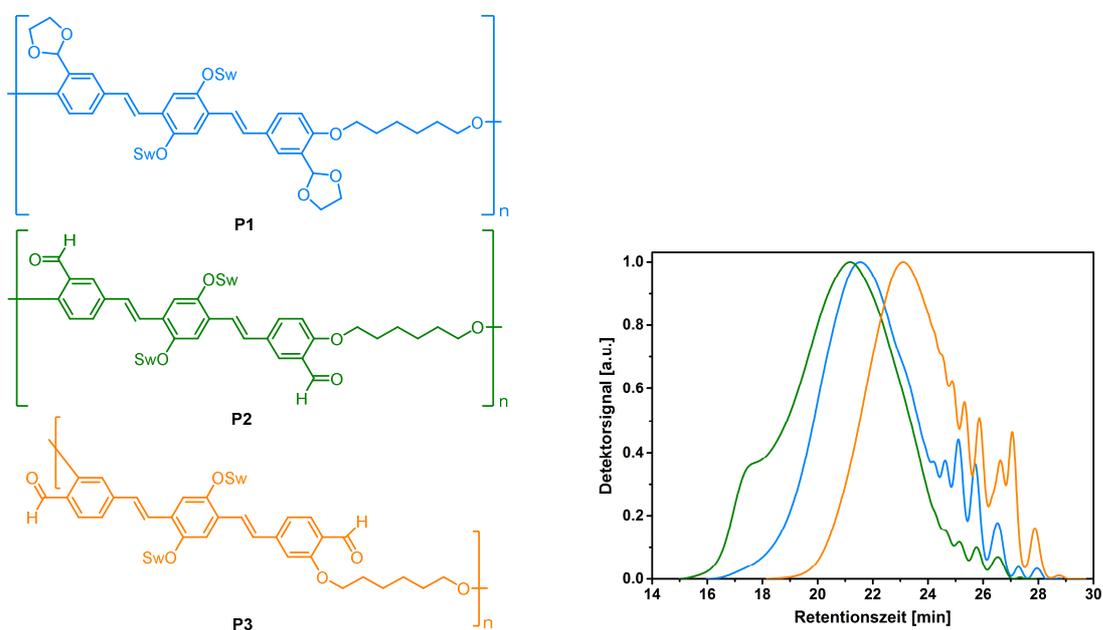
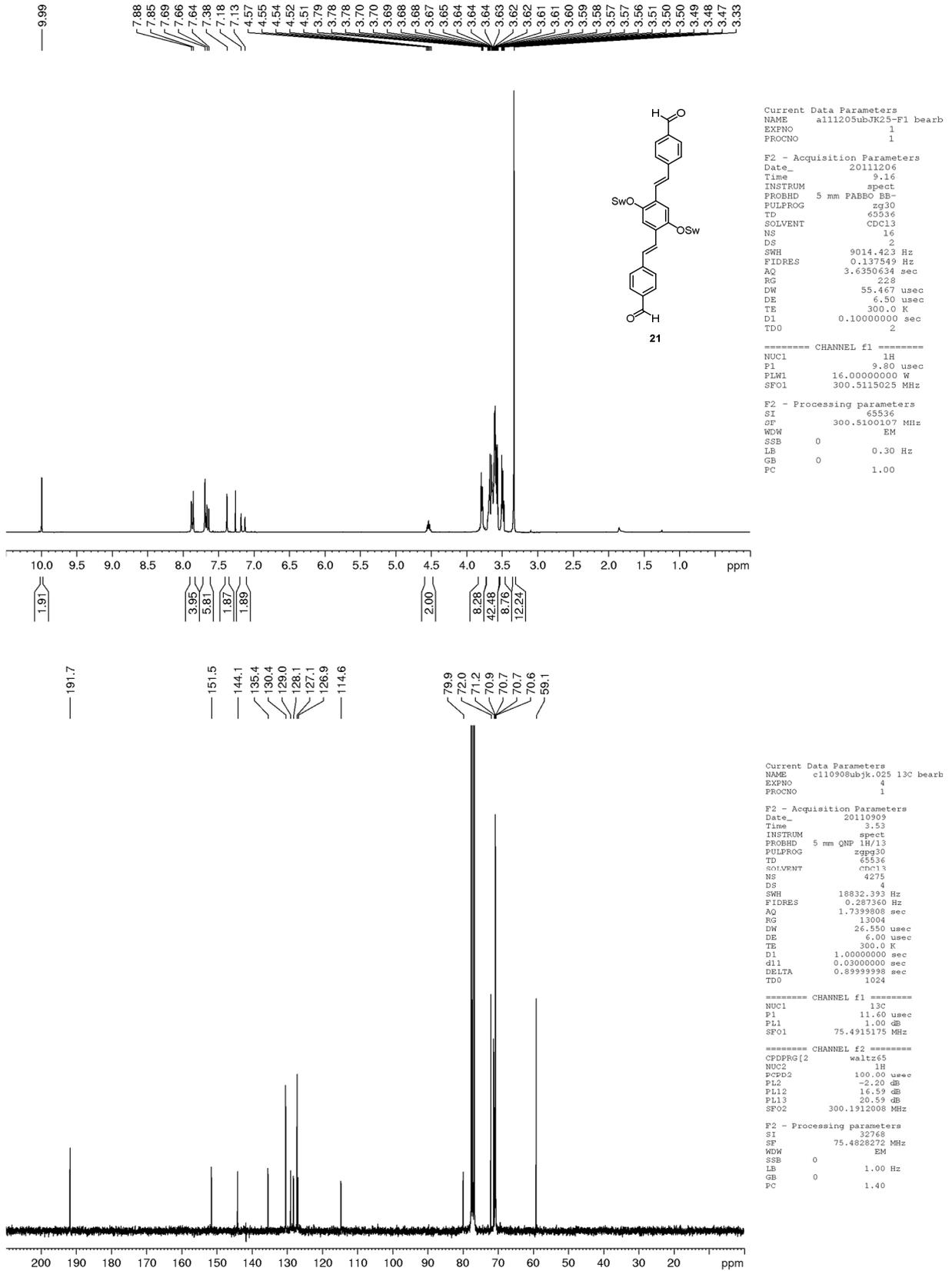
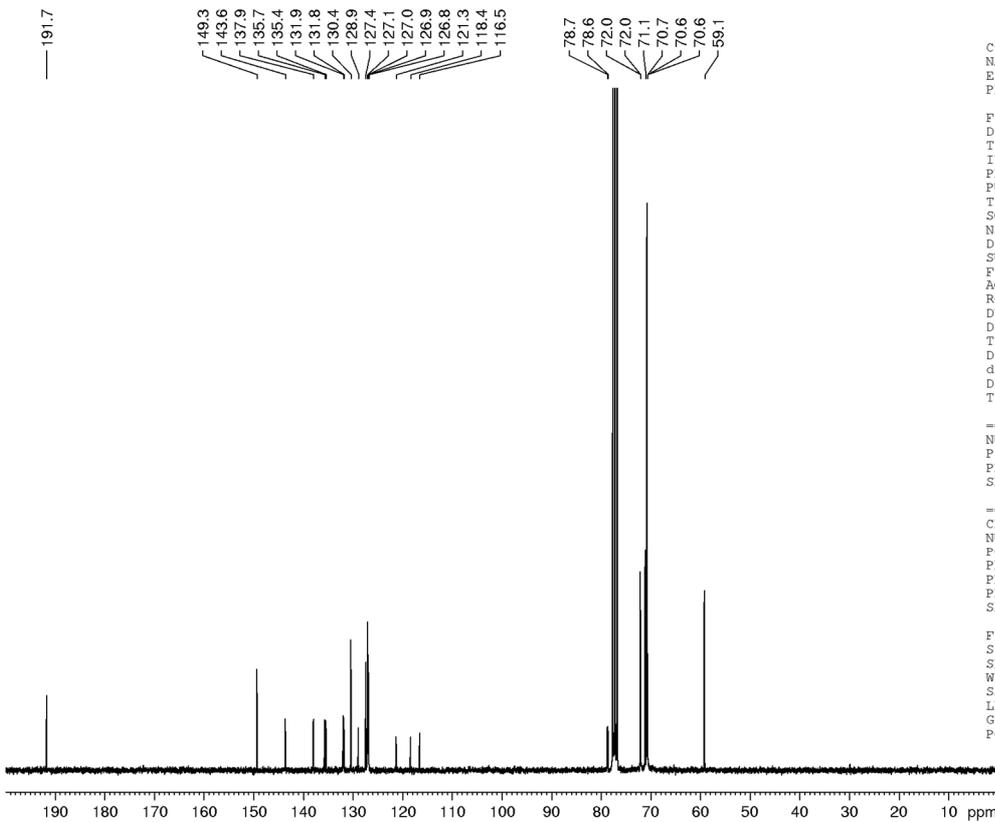
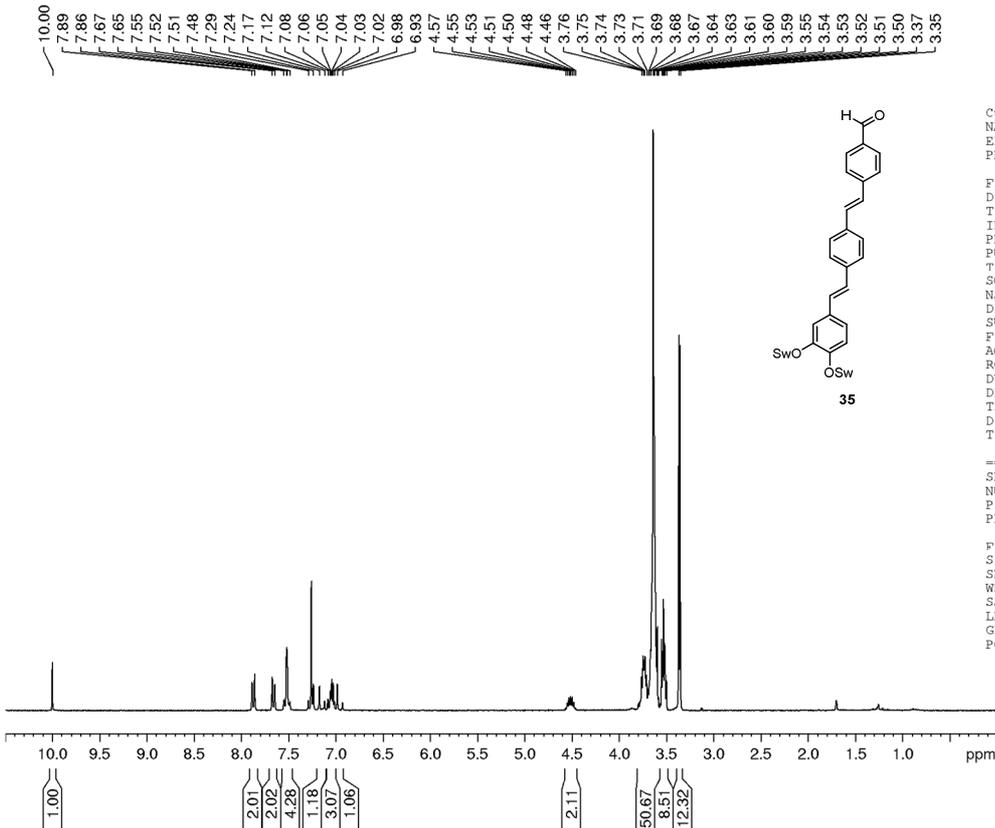
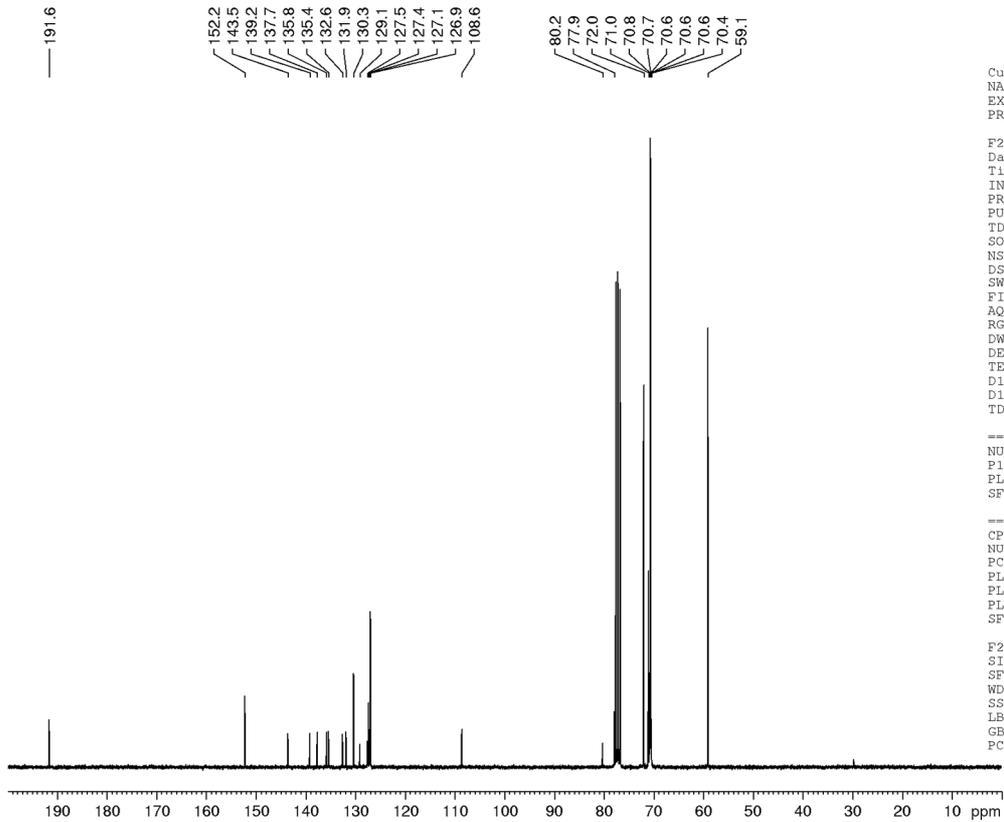
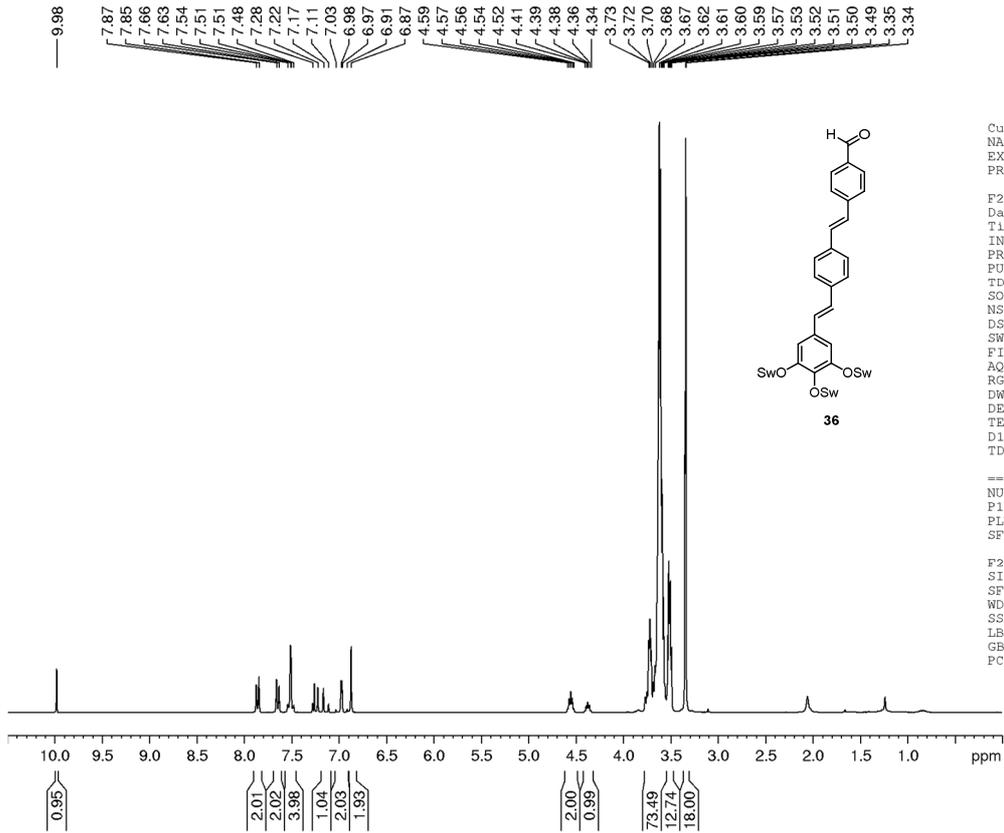


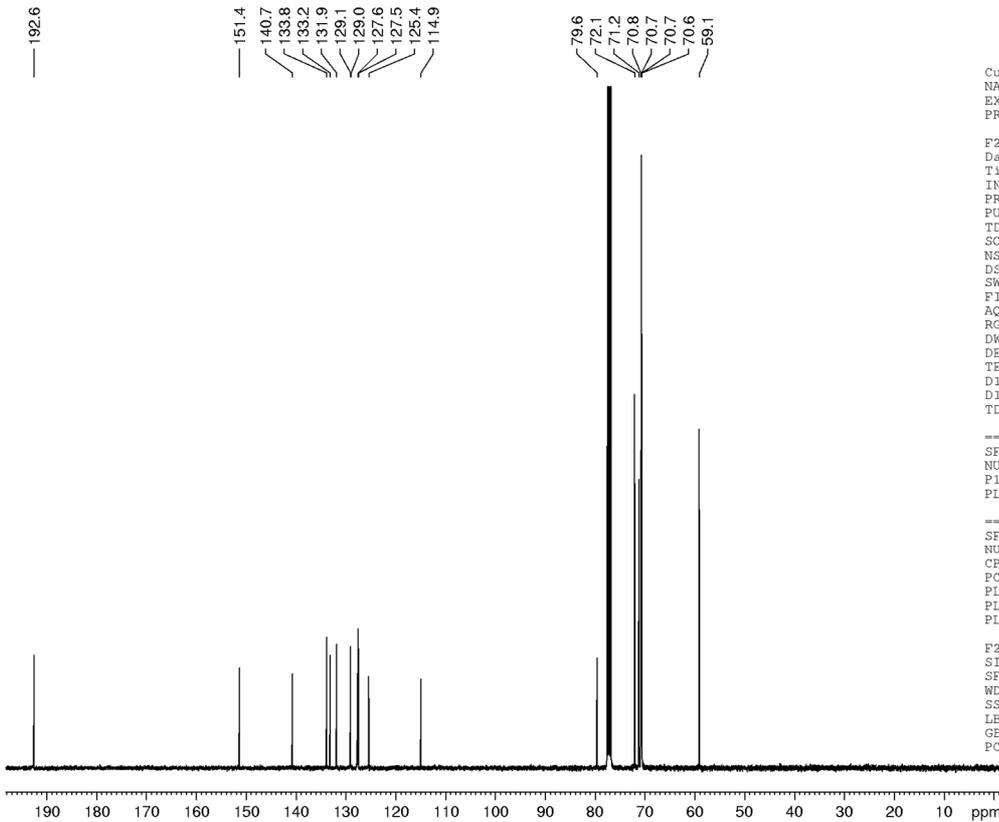
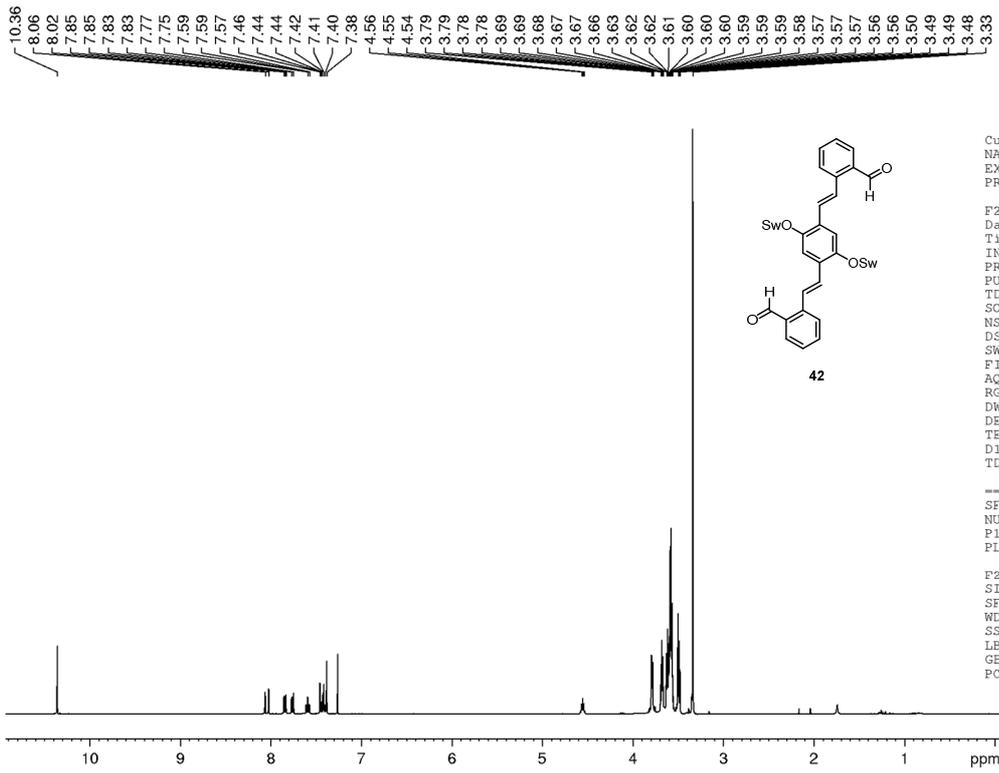
Abbildung A4: GPC-Eluogramm der Polymere P1-P3 in Chloroform.

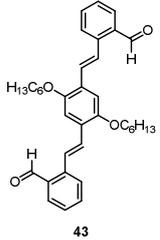
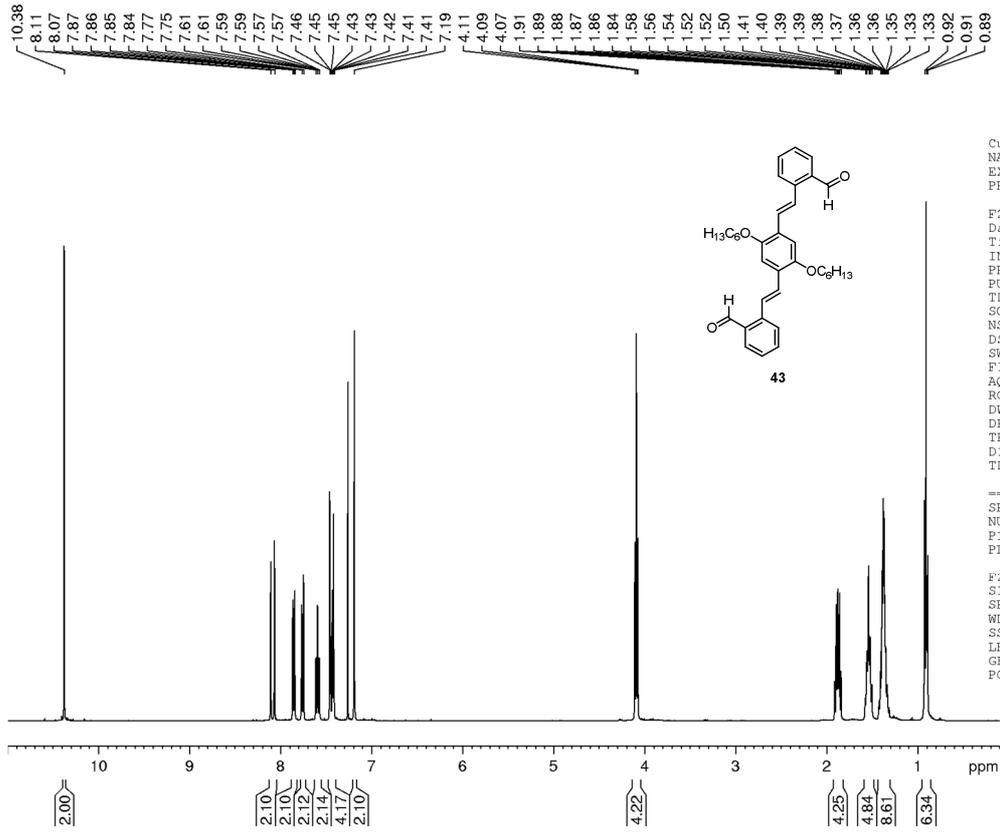
## 8.4 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen









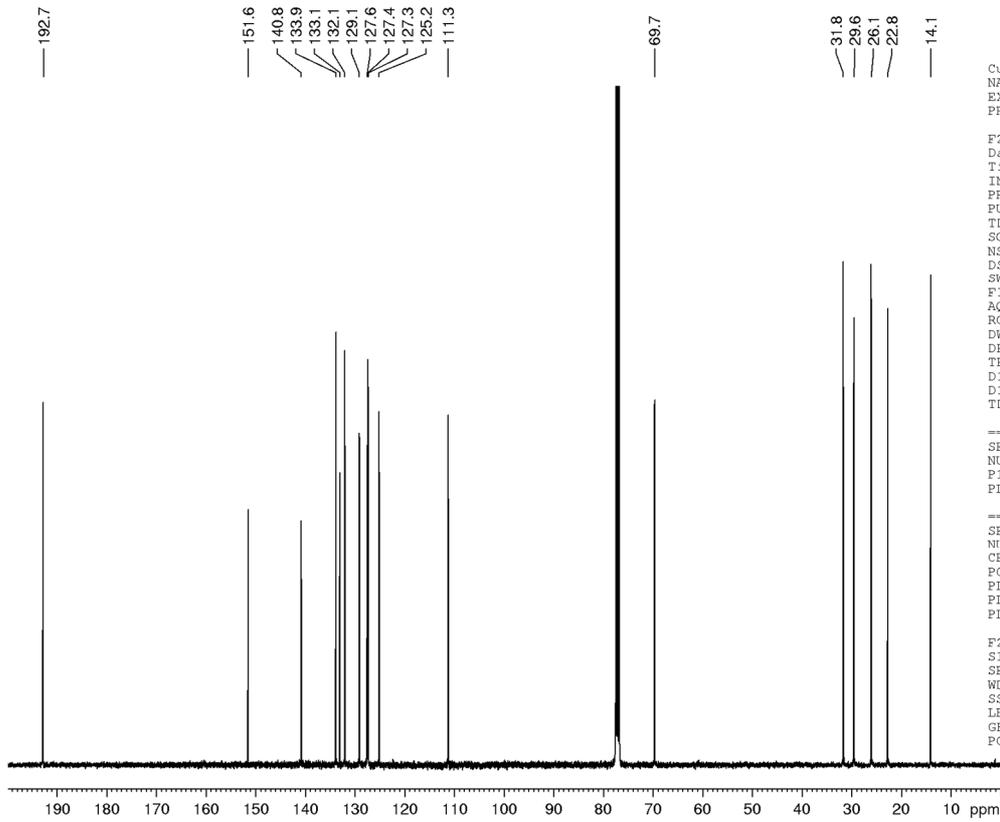


Current Data Parameters  
 NAME c140509ubjk.231  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140510  
 Time 19.33  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 2  
 SWH 12019.230 Hz  
 FIDRES 0.183399 Hz  
 AQ 2.7262976 sec  
 RG 181  
 DW 41.600 usec  
 DE 12.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 0.50000000 sec  
 TD0 16

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.3320009 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 11.50 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 400.3300079 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



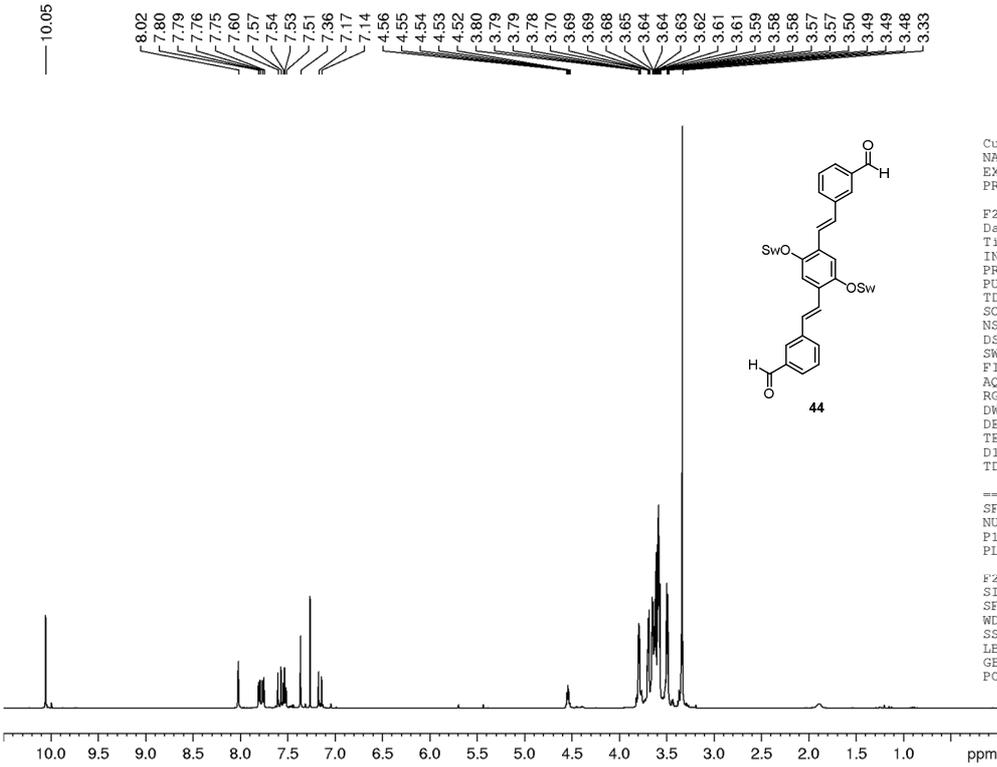
Current Data Parameters  
 NAME c140509ubjk.231  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140510  
 Time 15.56  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB  
 PULPROG zgpg30  
 TD 98132  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4096  
 DS 2  
 SWH 30864.197 Hz  
 FIDRES 0.314517 Hz  
 AQ 1.5897384 sec  
 RG 2050  
 DW 16.200 usec  
 DE 20.00 usec  
 TE 298.1 K  
 D1 1.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 512

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6741319 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 45.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.3316013 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz265  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.16327000 W  
 PLW13 0.13225000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 100.6630423 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

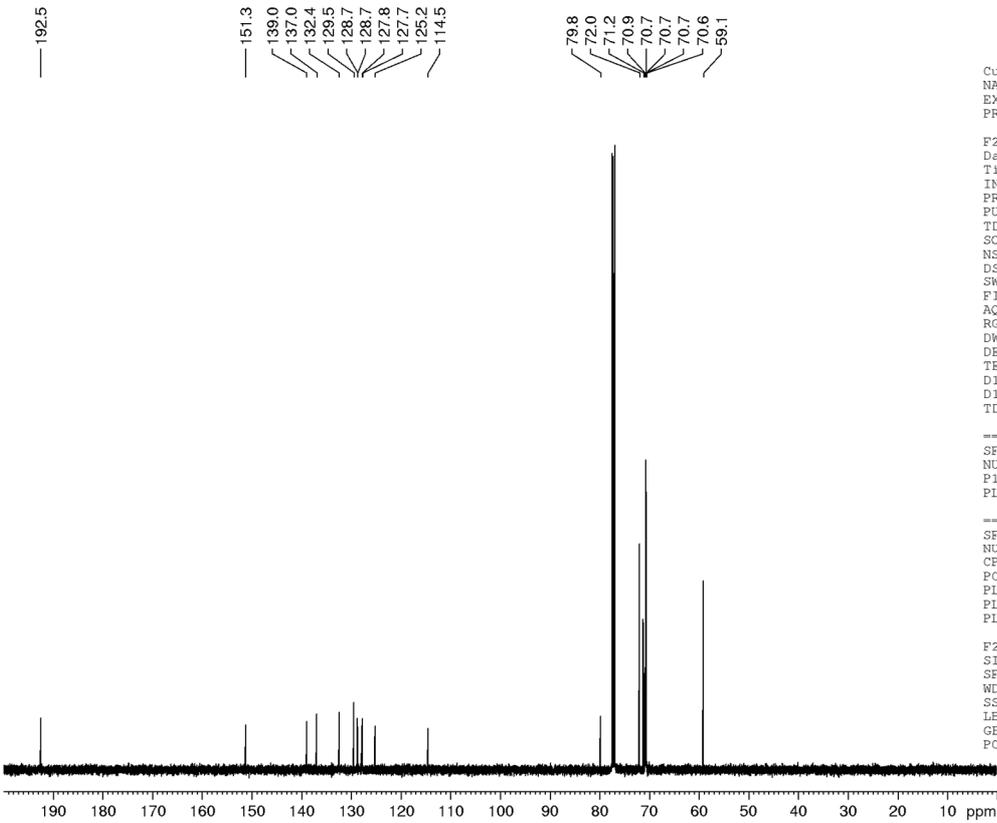


Current Data Parameters  
 NAME d150130ubJK.226  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150130  
 Time\_ 9.09  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PATBO BB-  
 PULPROG zg30  
 TD 98304  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 15000.000 Hz  
 FIDRES 0.152588 Hz  
 AQ 3.2767999 sec  
 RG 144  
 DW 33.333 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TDO 2

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 500.1325007 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 14.60 usec  
 PLW1 36.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 500.1300122 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



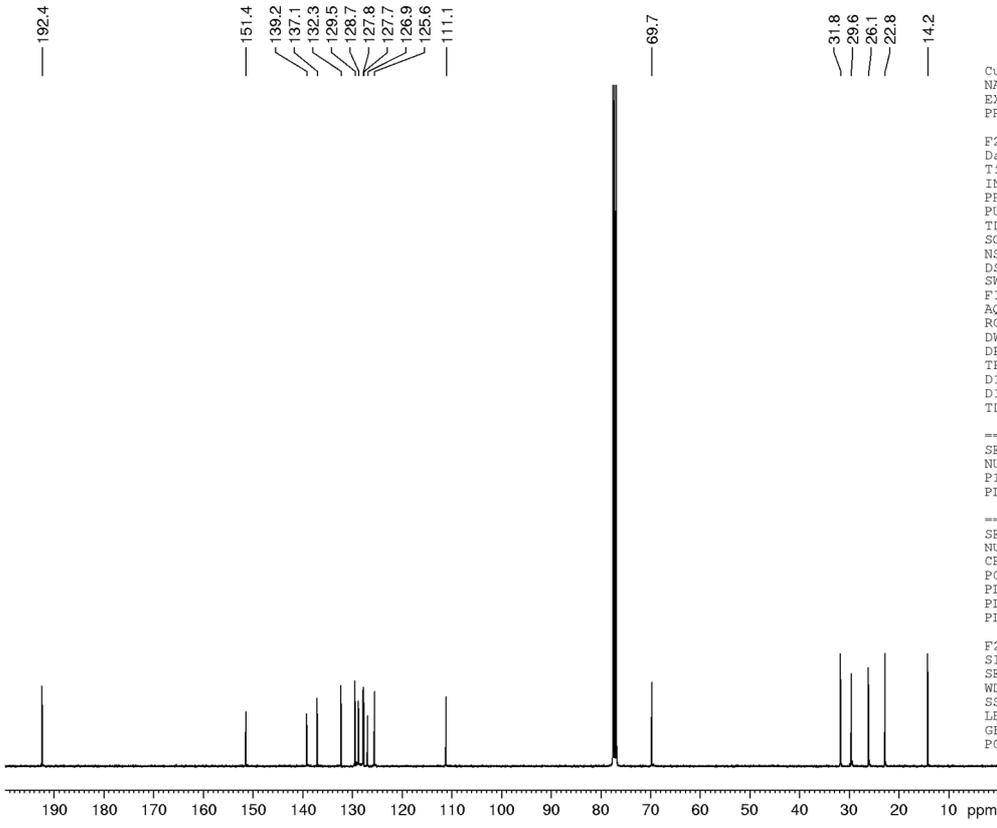
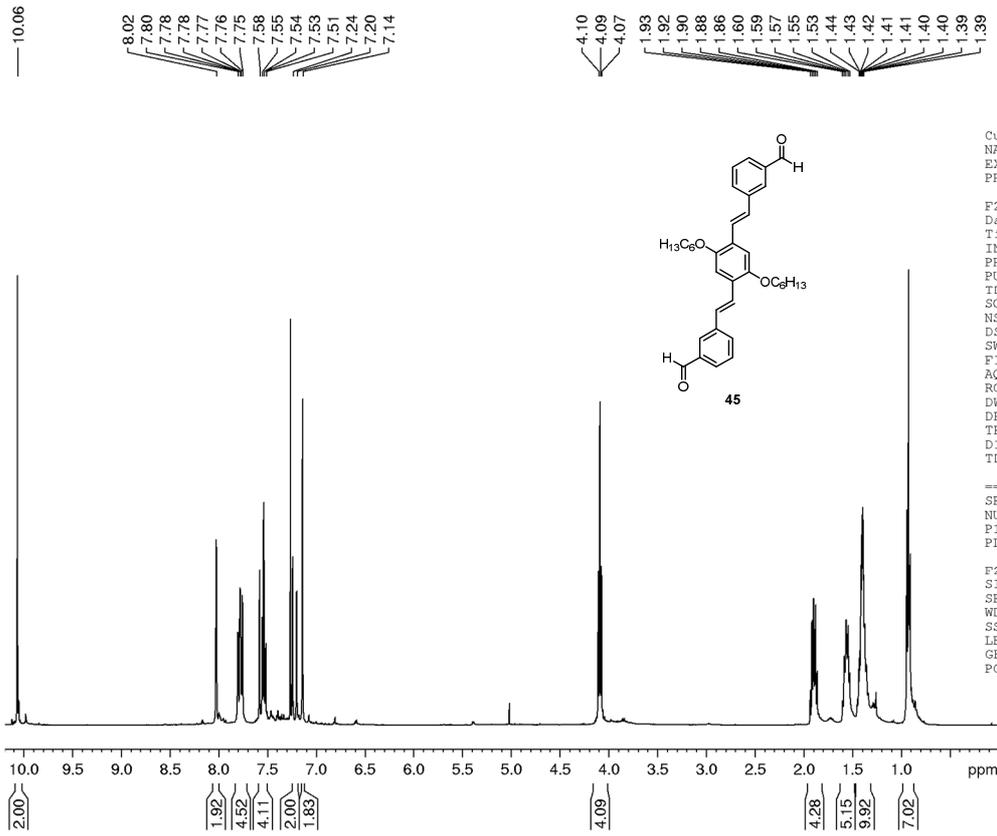
Current Data Parameters  
 NAME d150130ubJK.226  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

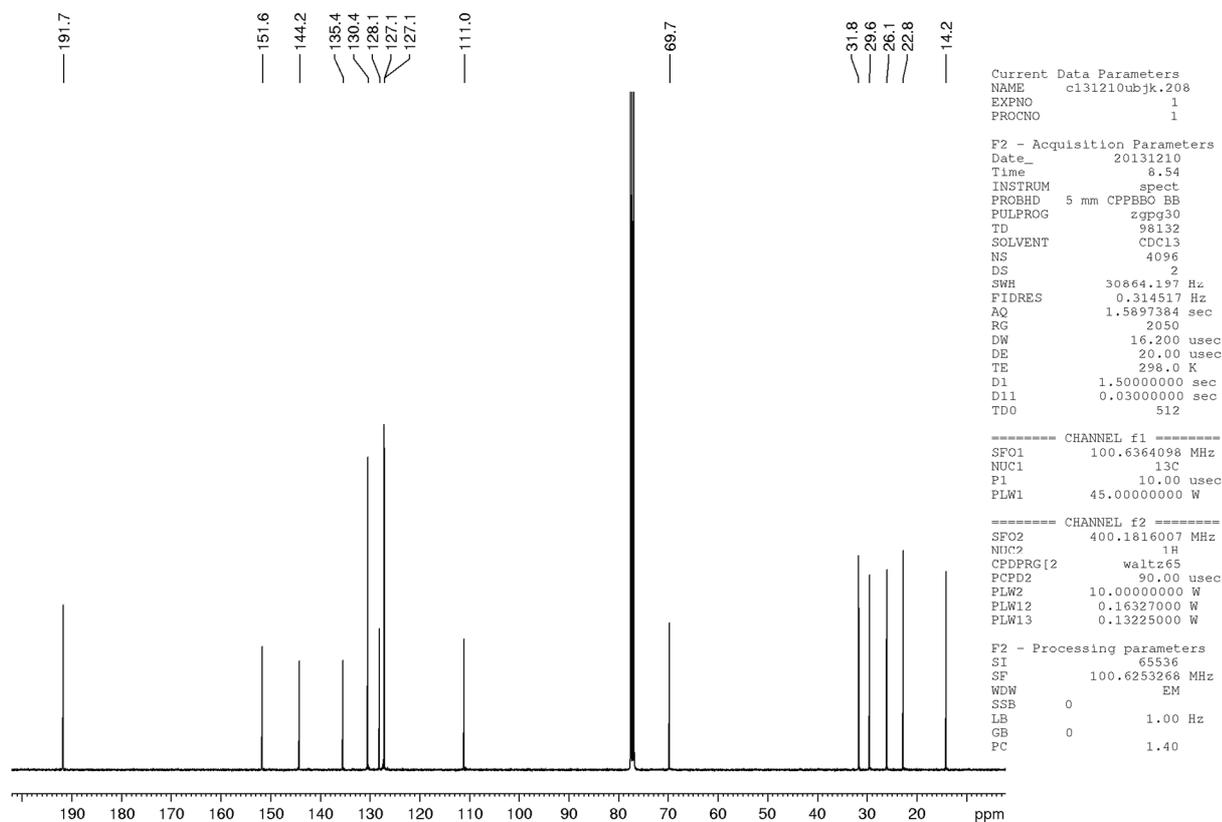
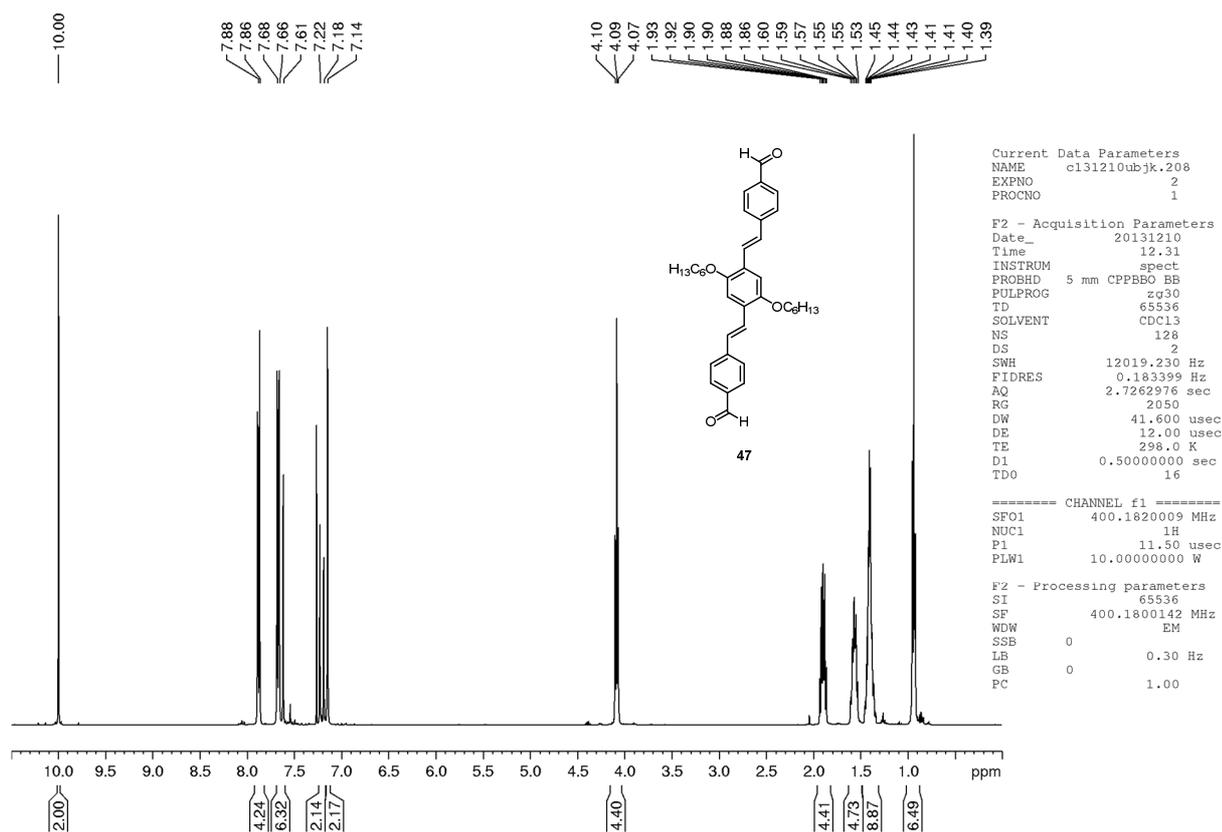
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150130  
 Time\_ 9.12  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PATBO BB-  
 PULPROG zgpg30  
 TD 131072  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 256  
 DS 4  
 SWH 37878.789 Hz  
 FIDRES 0.288992 Hz  
 AQ 1.7301503 sec  
 RG 1620  
 DW 13.200 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 1.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 8

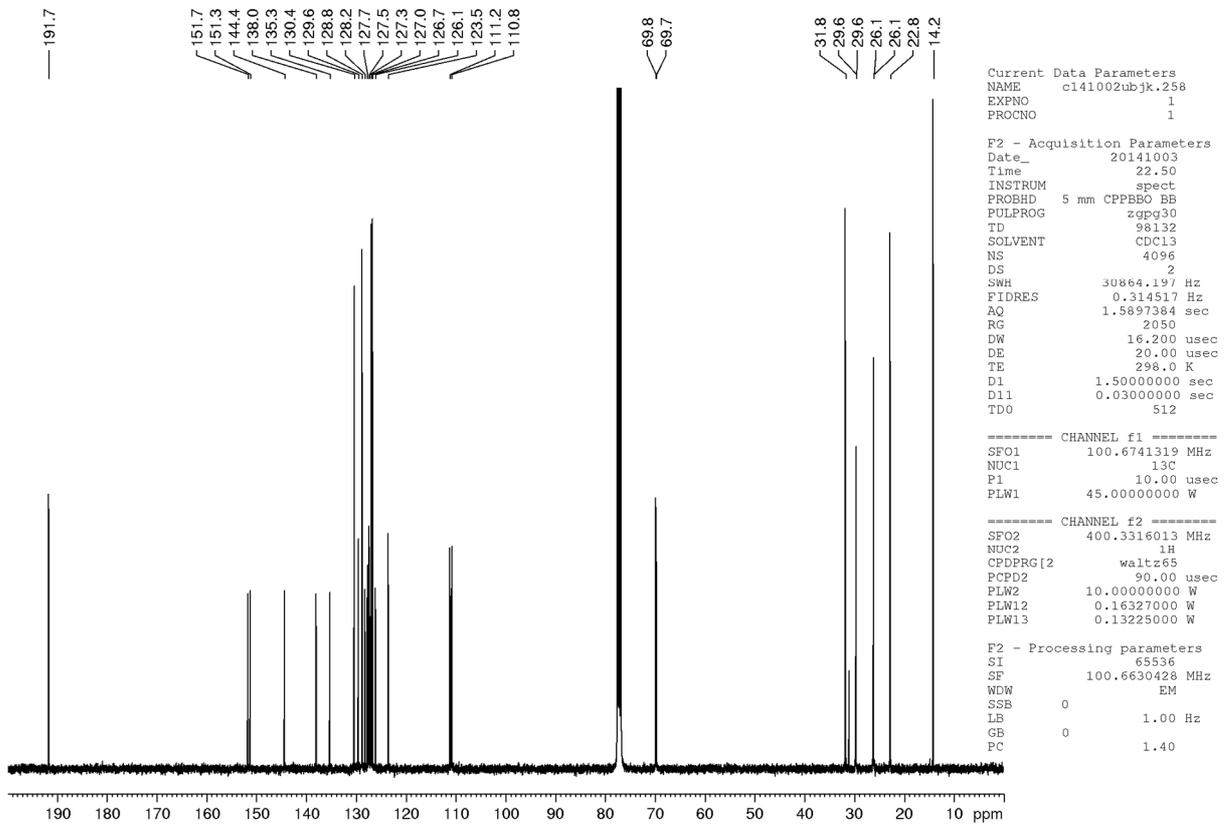
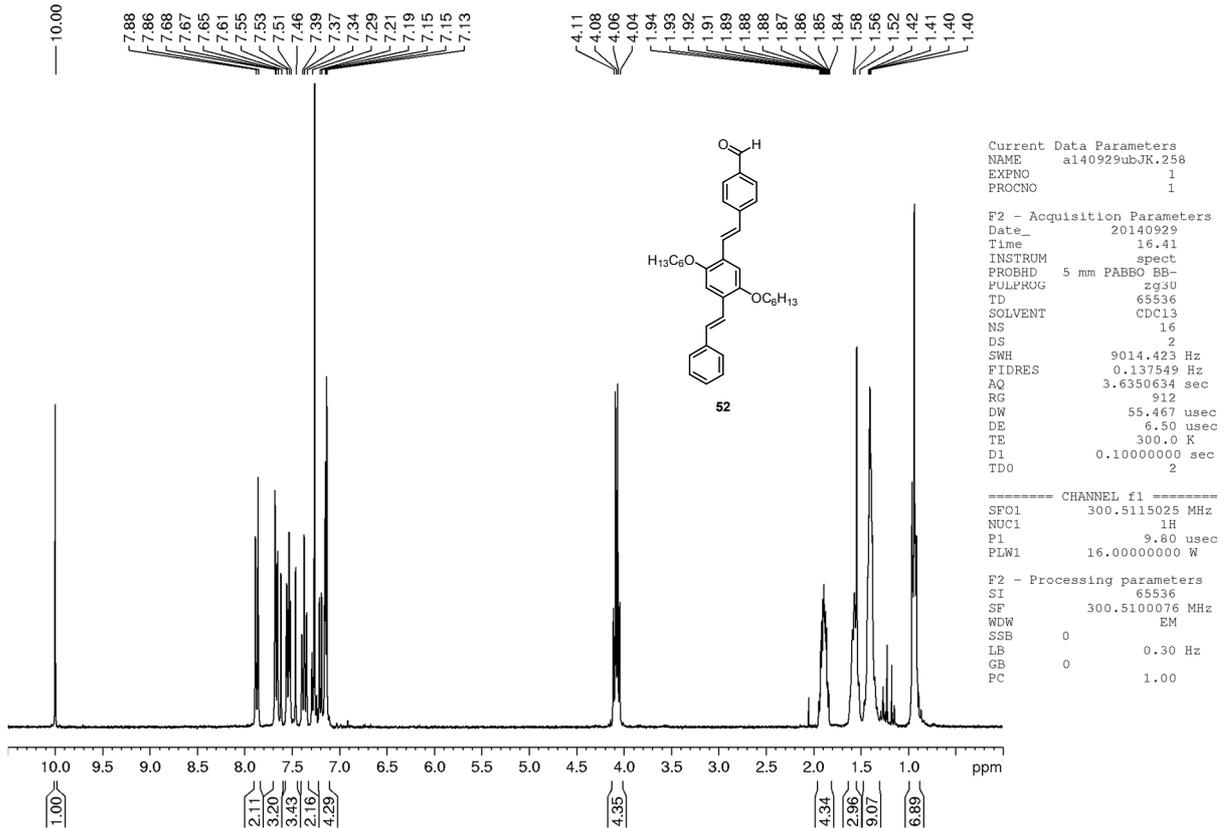
===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 125.7716224 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 9.50 usec  
 PLW1 63.00000000 W

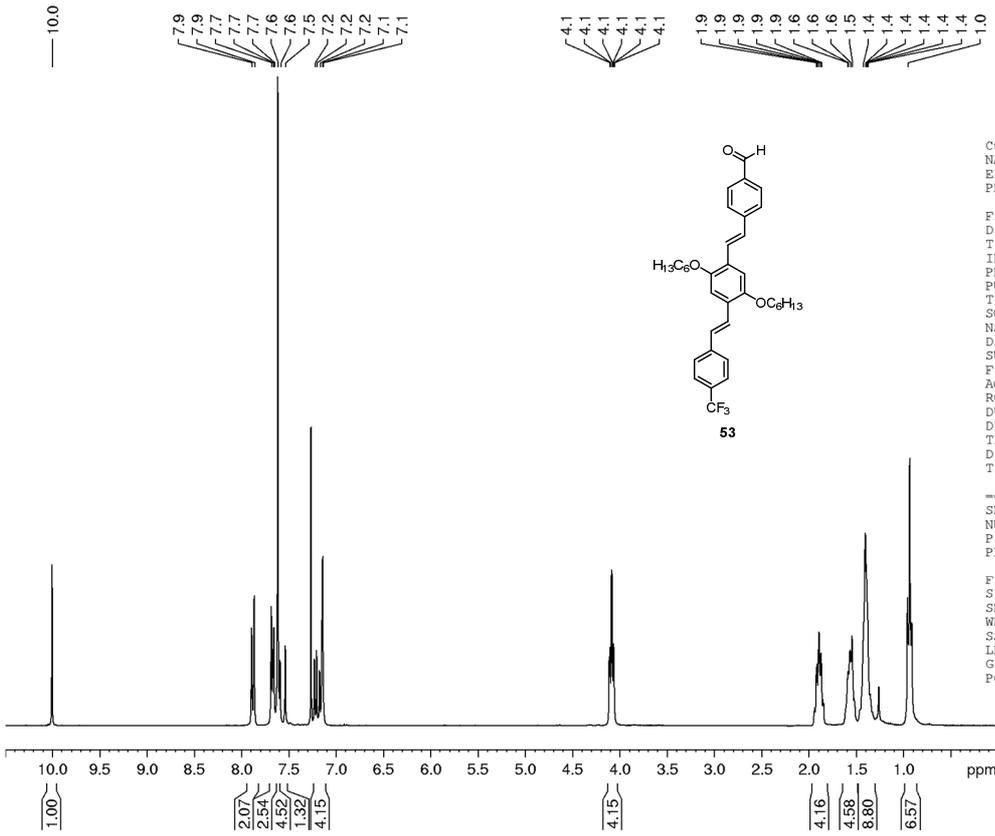
===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 500.1320005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz64  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 36.00000000 W  
 PLW12 1.19900000 W  
 PLW13 0.76738000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 125.7577761 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.50 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40







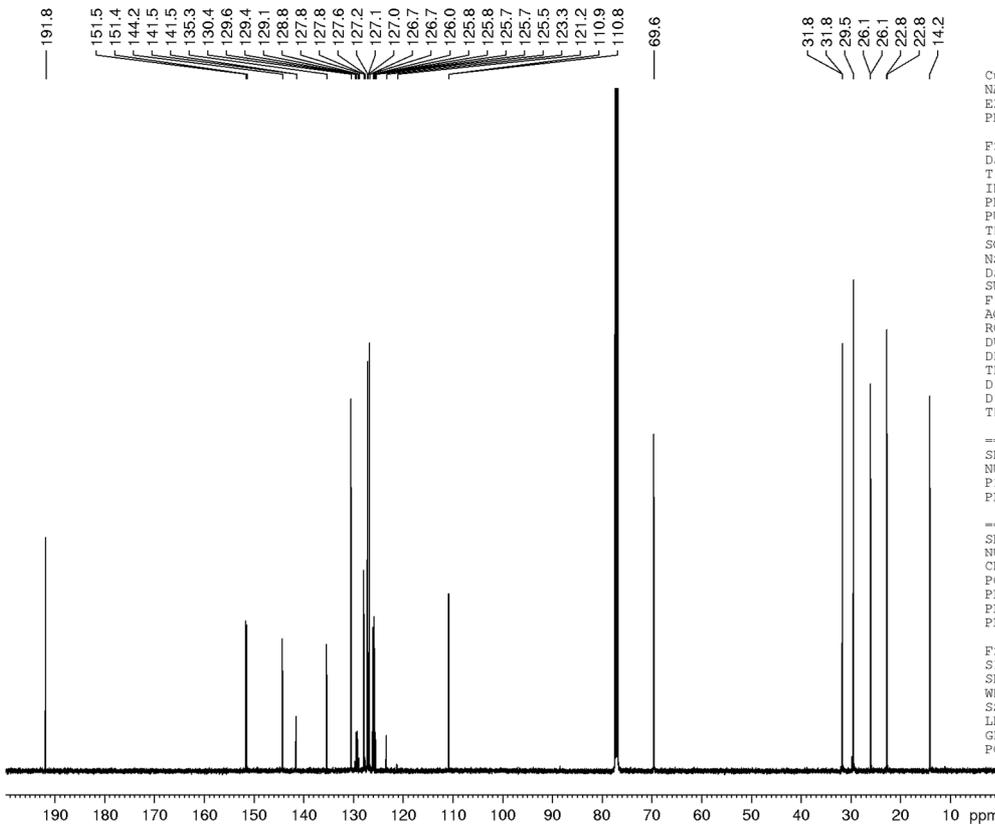


Current Data Parameters  
 NAME f140825subj.k.238  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140825  
 Time\_ 21.05  
 INSTRUM FOURIER300  
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1  
 PULPROG zg30  
 TD 49152  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 2  
 SWH 6103.516 Hz  
 FIDRES 0.124176 Hz  
 AQ 4.0265317 sec  
 RG 77.815  
 DW 81.920 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 299.8 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TDO 1

----- CHANNEL f1 -----  
 SFO1 300.1815009 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 11.00 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1799791 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



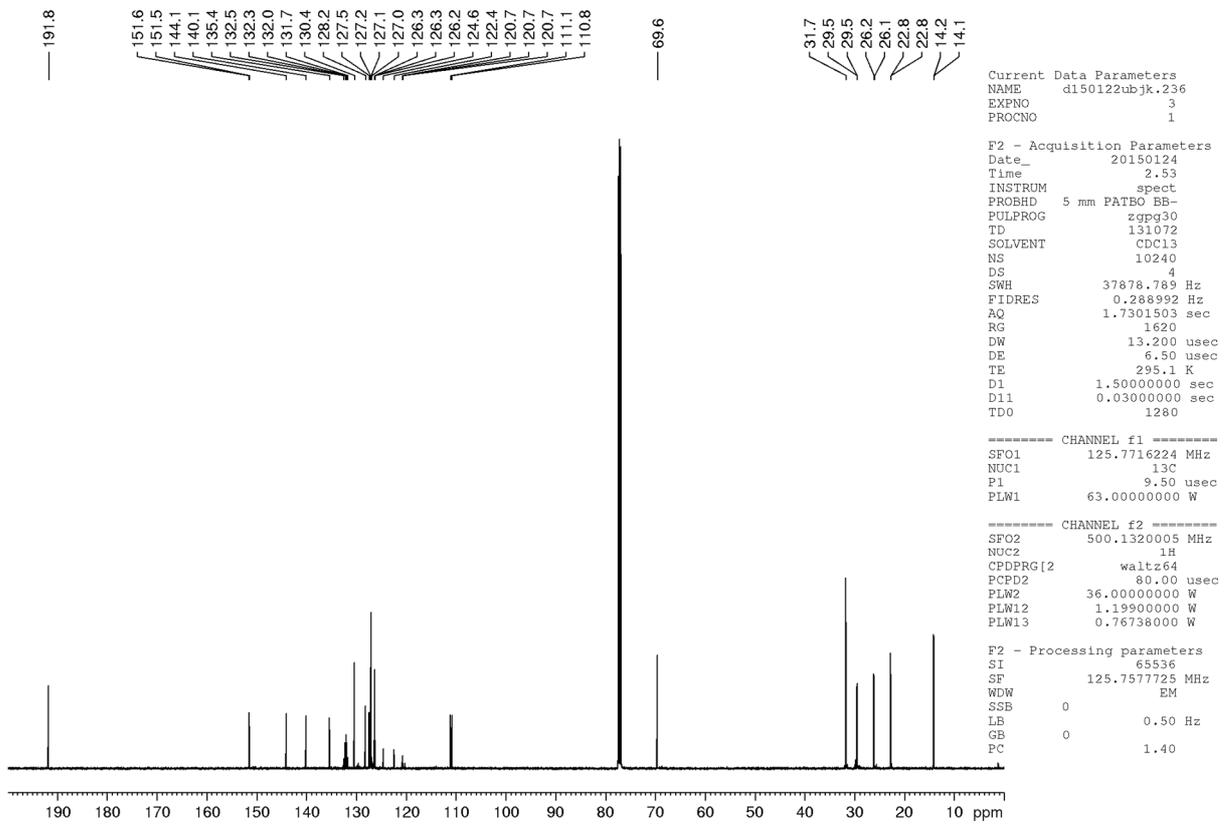
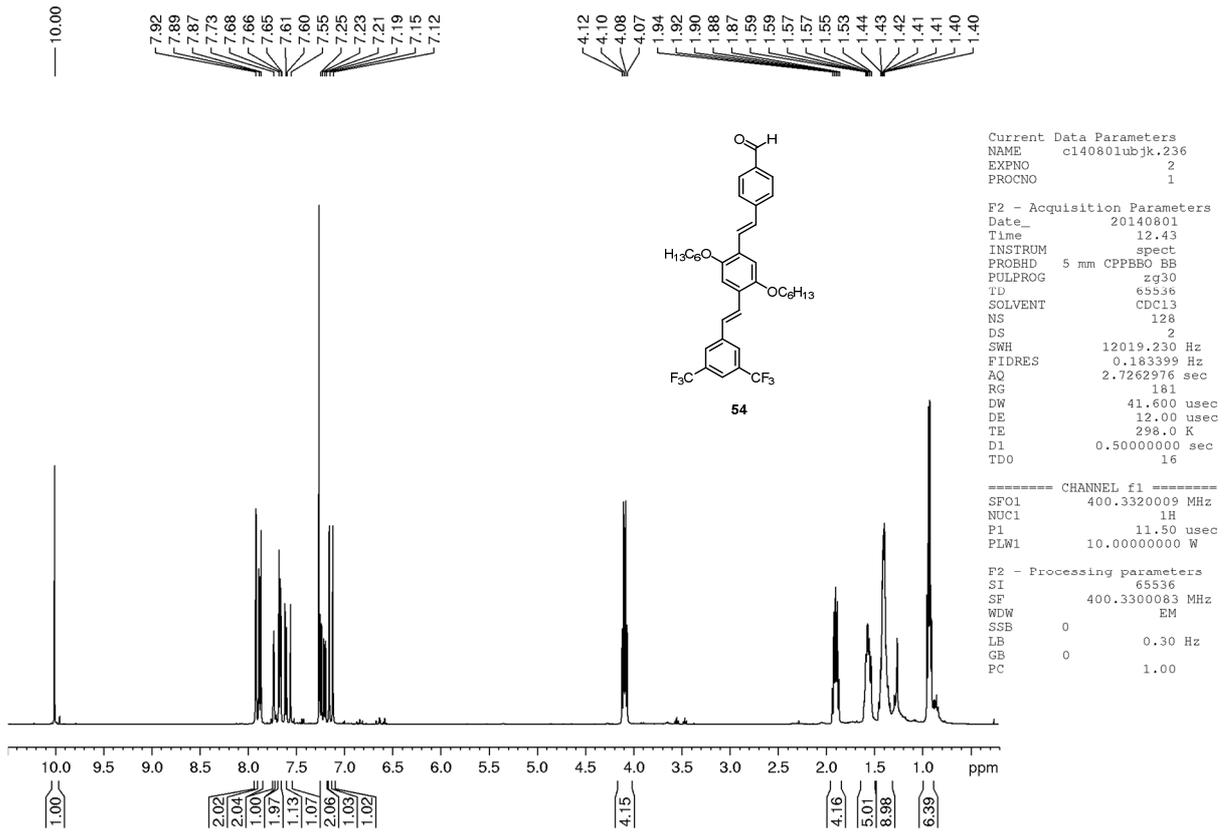
Current Data Parameters  
 NAME d150122subj.k.238  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

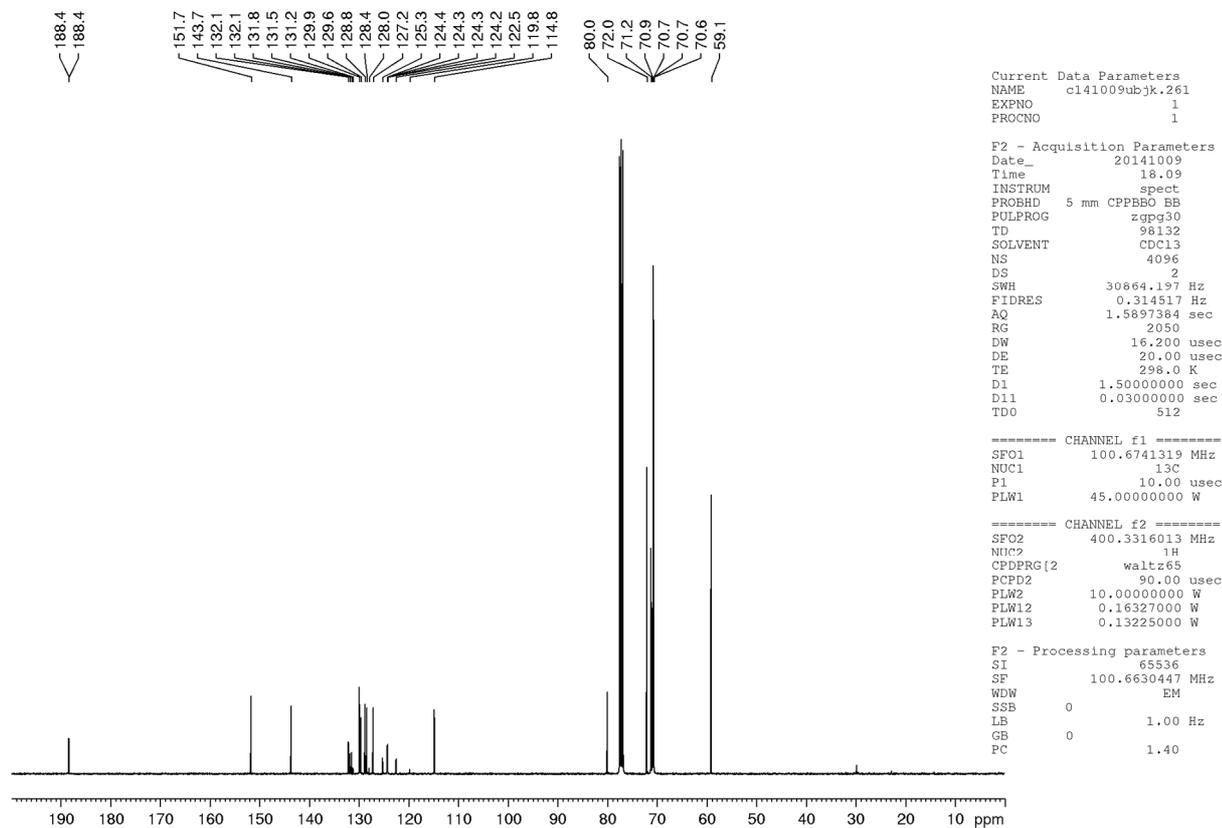
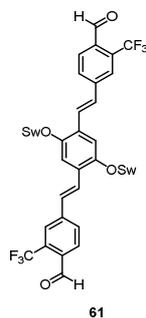
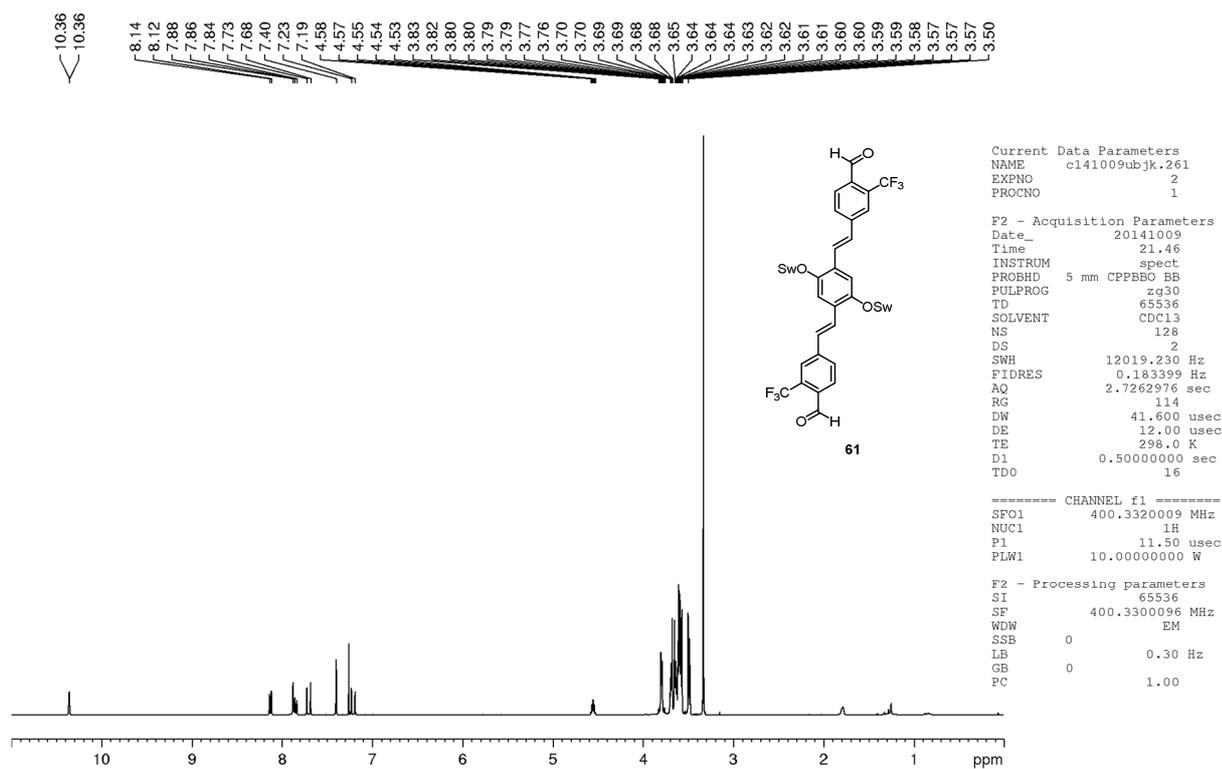
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150124  
 Time\_ 20.10  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PATEO BB-  
 PULPROG zgpg30  
 TD 131072  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 10240  
 DS 4  
 SWH 37878.789 Hz  
 FIDRES 0.288992 Hz  
 AQ 1.7301503 sec  
 RG 1620  
 DW 13.200 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 295.1 K  
 D1 1.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 1280

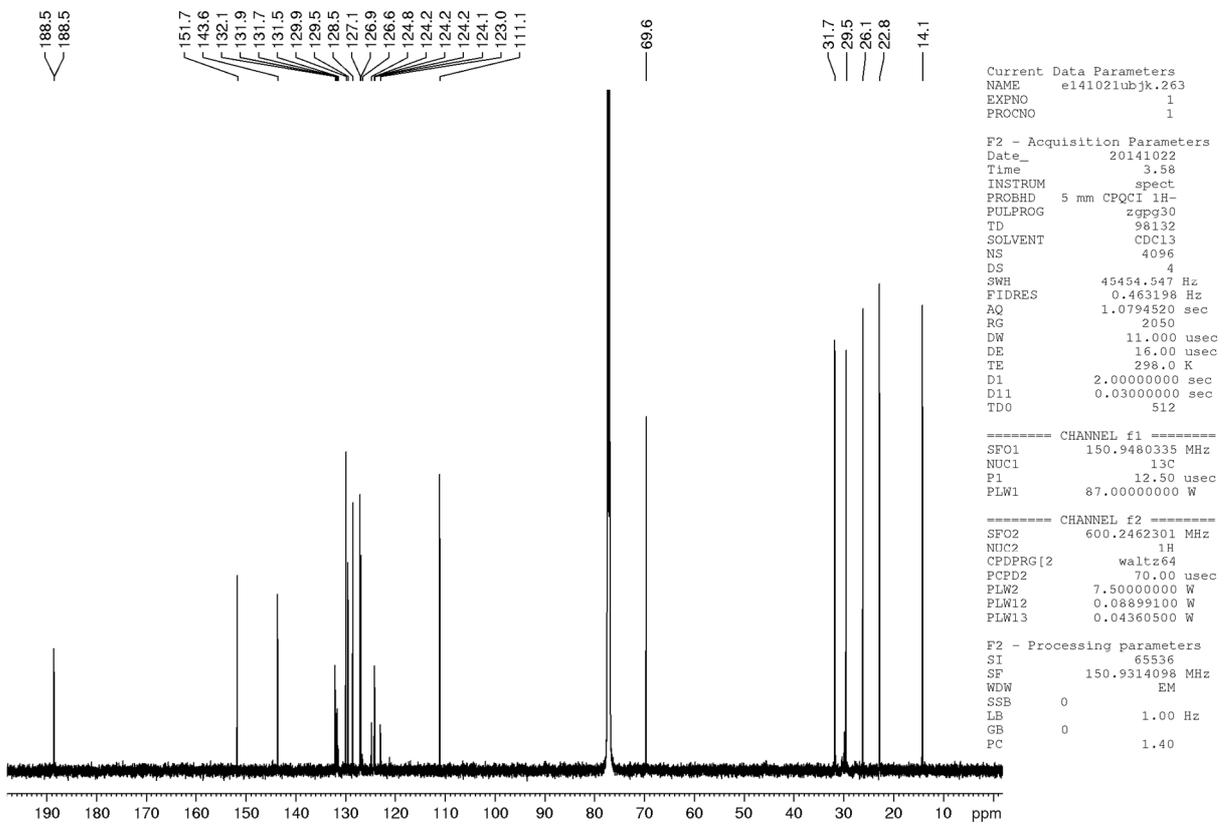
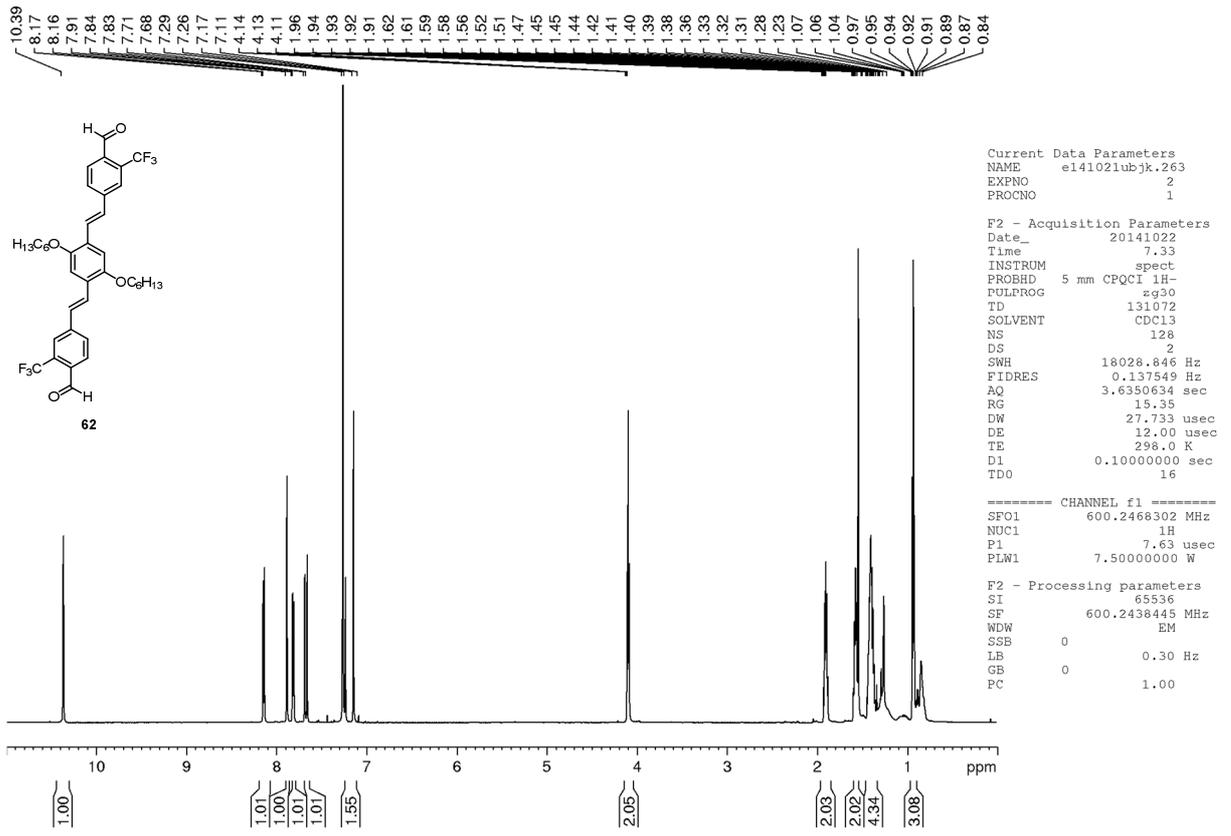
----- CHANNEL f1 -----  
 SFO1 125.7716224 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 9.50 usec  
 PLW1 63.00000000 W

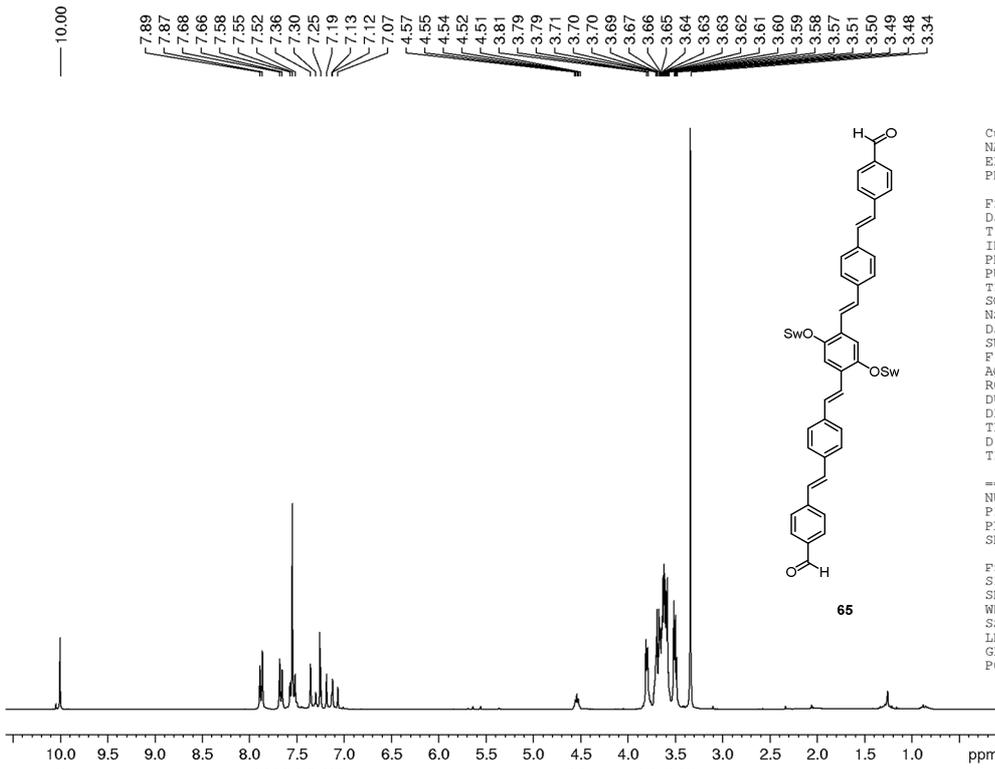
----- CHANNEL f2 -----  
 SFO2 500.1320005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz64  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 36.00000000 W  
 PLW12 1.19900000 W  
 PLW13 0.76738000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 125.7577733 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.50 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40







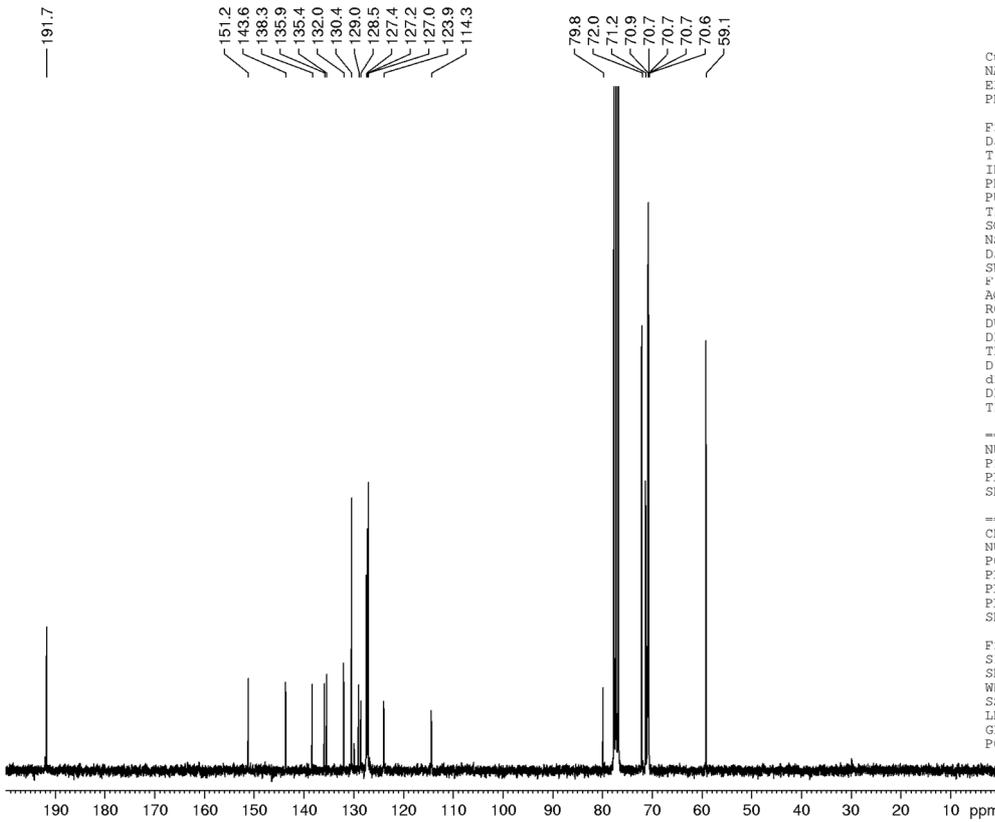


Current Data Parameters  
 NAME b131204ubjk.182.1  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131205  
 Time 5.31  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PATXO 31P  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 2  
 SWH 8992.806 Hz  
 FIDRES 0.137219 Hz  
 AQ 3.6438017 sec  
 RG 256  
 DW 55.600 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TDO 16

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 11.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 300.1300062 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



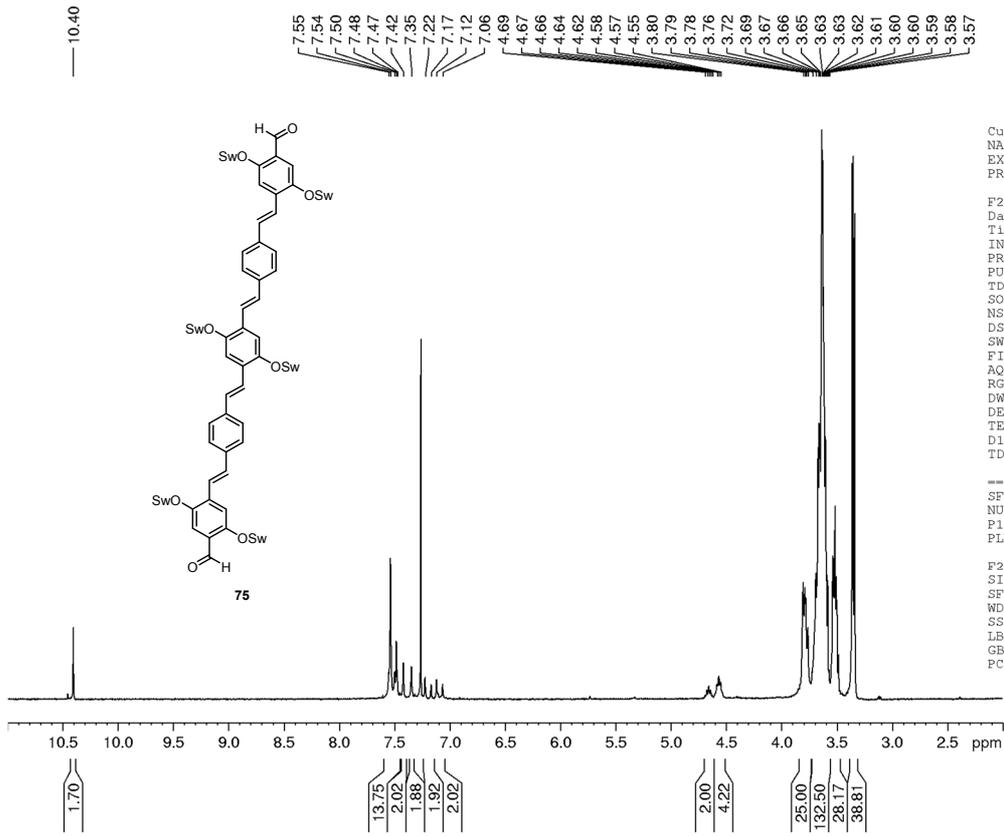
Current Data Parameters  
 NAME b131204ubjk.182.1  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131204  
 Time 23.07  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PATXO 31P  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8192  
 DS 4  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 6502  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 1.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.89999998 sec  
 TDO 1024

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4760500 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG[2] waltz65  
 NUC2 1H  
 PCPD2 80.00 usec  
 PL2 -3.00 dB  
 PL12 16.50 dB  
 PL13 20.00 dB  
 SFO2 300.1312000 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 75.4677395 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

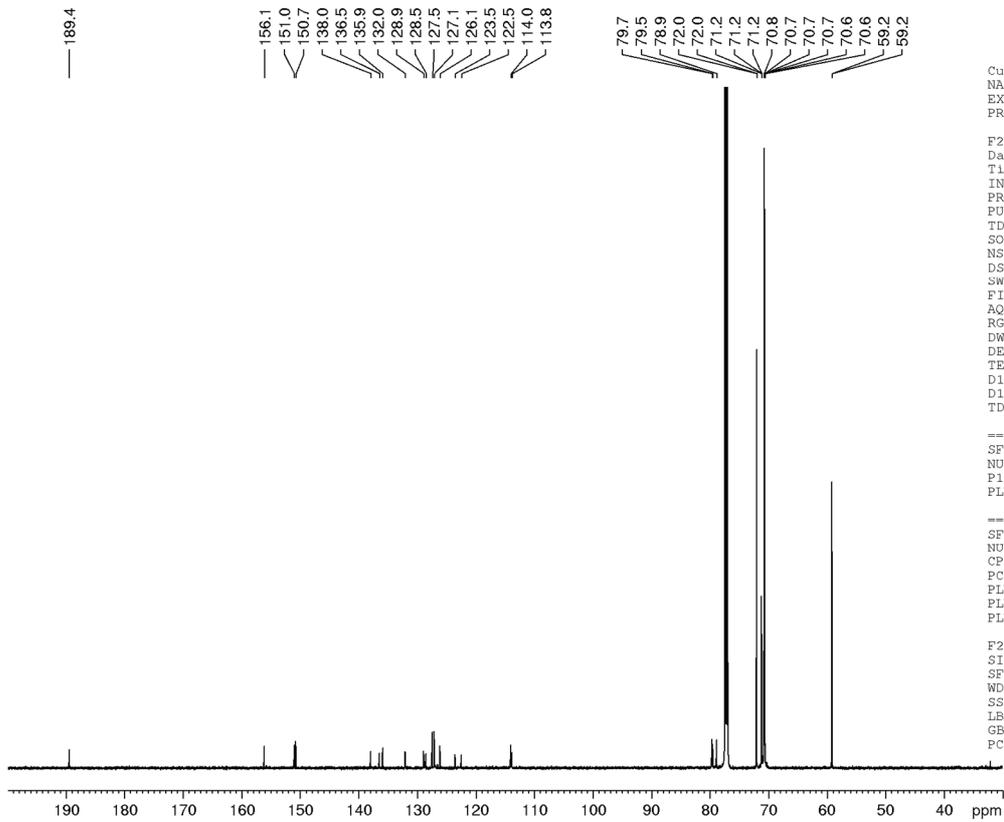


Current Data Parameters  
 NAME a130724ubJK.184  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130724  
 Time 8.51  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 9014.423 Hz  
 FIDRES 0.137549 Hz  
 AQ 3.6350634 sec  
 RG 575  
 DW 55.467 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 300.4 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TDO 2

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 300.5115025 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 9.80 usec  
 PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.5100104 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



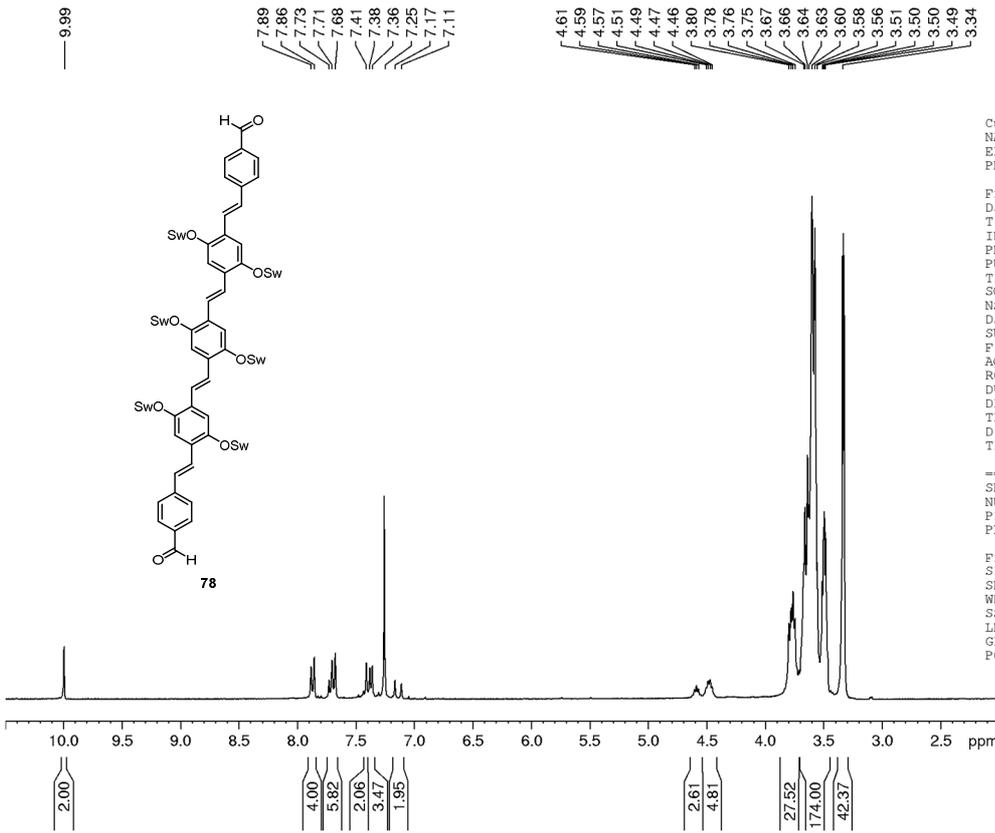
Current Data Parameters  
 NAME e130725ubjk.184  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130726  
 Time 1.50  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPQCI 1H-  
 PULPROG zgpg30  
 TD 98132  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 3200  
 DS 4  
 SWH 45454.547 Hz  
 FIDRES 0.463198 Hz  
 AQ 1.0794520 sec  
 RG 2050  
 DW 11.000 usec  
 DE 16.00 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 400

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 150.9480335 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 12.50 usec  
 PLW1 87.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 600.2462301 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz64  
 PCPD2 70.00 usec  
 PLN2 7.50000000 W  
 PLW12 0.08899100 W  
 PLW13 0.04360500 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 150.9314174 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

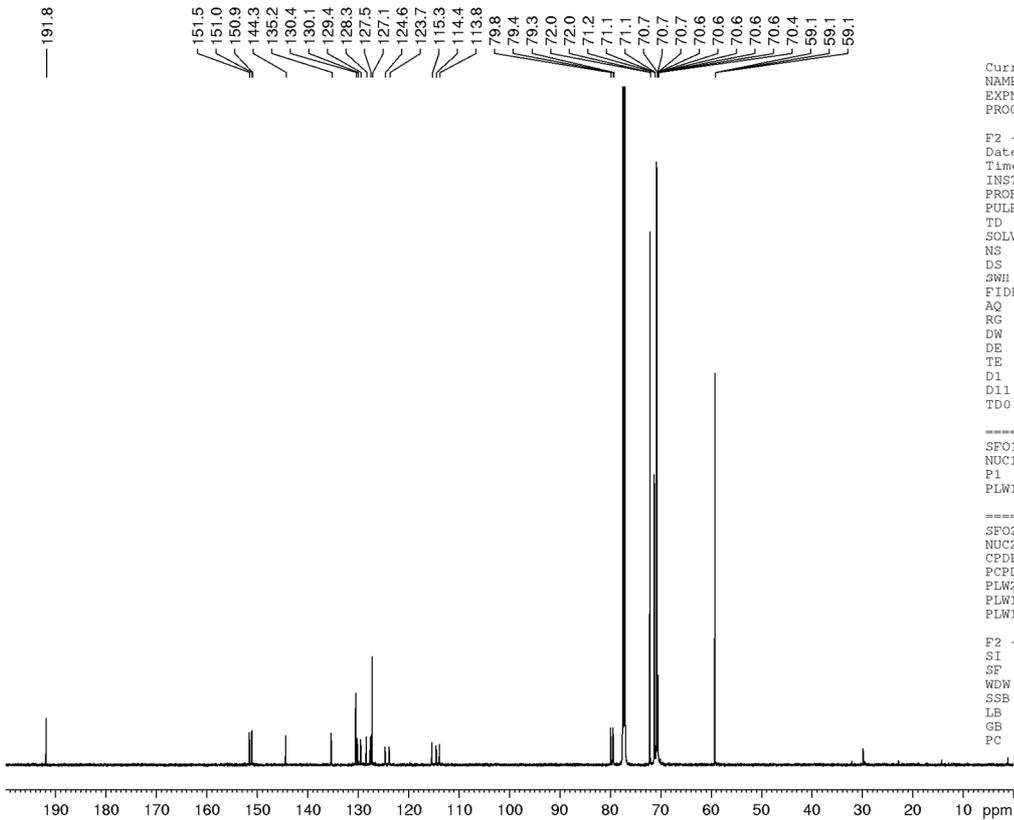


Current Data Parameters  
 NAME a131023ubJK.204.1  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131023  
 Time 9.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 9014.423 Hz  
 FIDRES 0.137549 Hz  
 AQ 3.6350634 sec  
 RG 322  
 DW 55.467 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 298.8 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TD0 2

----- CHANNEL f1 -----  
 SFO1 300.5115025 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 9.80 usec  
 PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.5100103 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



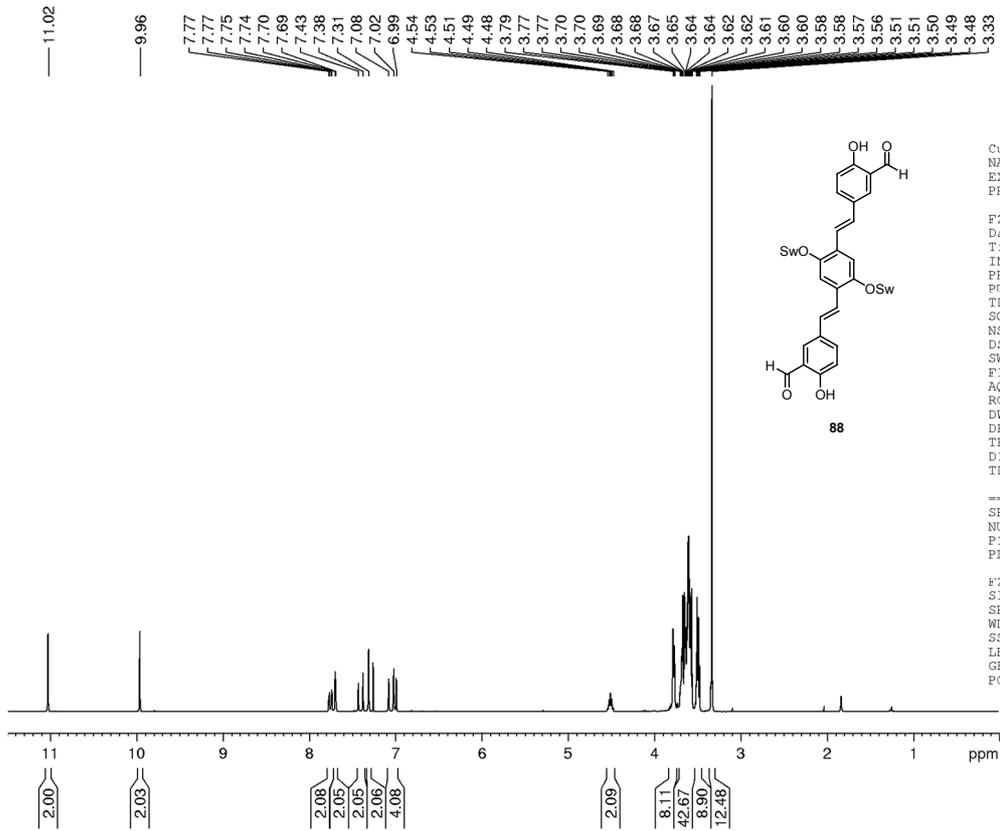
Current Data Parameters  
 NAME e131024ubjk.204  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131024  
 Time 8.37  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPQCI 1H-  
 PULPROG zgpg30  
 TD 98132  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 4  
 SWH 45454.547 Hz  
 FIDRES 0.463198 Hz  
 AQ 1.0794520 sec  
 RG 2050  
 DW 11.000 usec  
 DE 16.00 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 512

----- CHANNEL f1 -----  
 SFO1 150.9480335 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 12.50 usec  
 PLW1 87.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----  
 SFO2 600.2462301 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz64  
 PCPD2 70.00 usec  
 PLW2 7.50000000 W  
 PLW12 0.08899100 W  
 PLW13 0.04360500 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 150.9314144 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

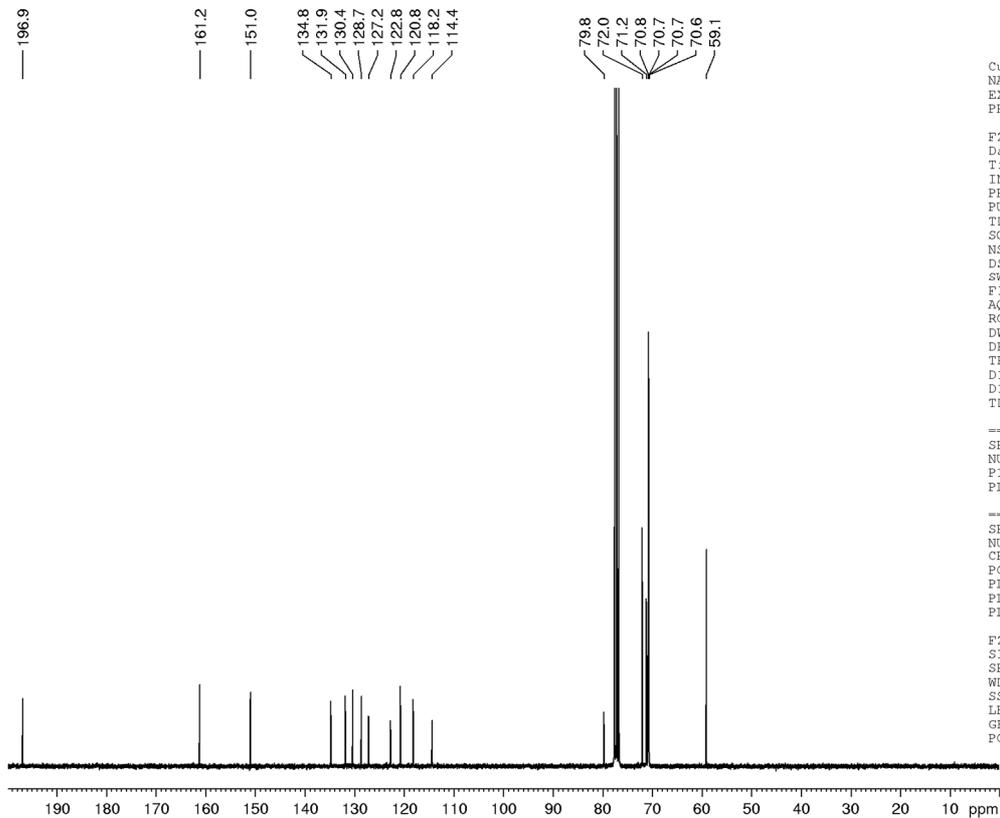
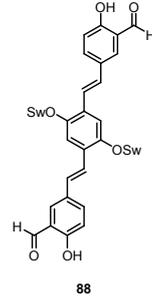


Current Data Parameters  
 NAME a130308ubjk.149  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130309  
 Time 20.37  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 2  
 SWH 9014.423 Hz  
 FIDRES 0.137549 Hz  
 AQ 3.6350634 sec  
 RG 456  
 DW 55.467 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TDO 16

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 300.5115025 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 9.80 usec  
 PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.5100101 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



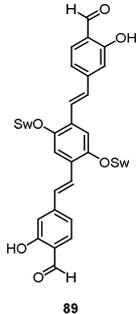
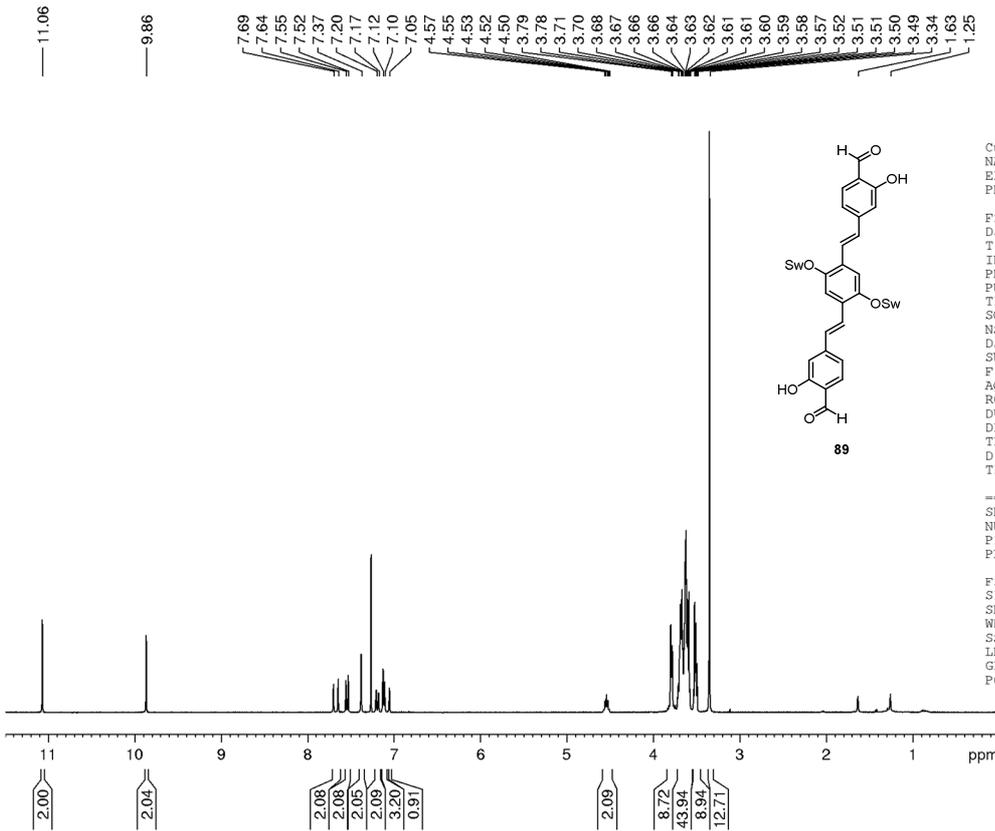
Current Data Parameters  
 NAME a130308ubjk.149  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130309  
 Time 13.45  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8192  
 DS 4  
 SWH 18939.395 Hz  
 FIDRES 0.288992 Hz  
 AQ 1.7301503 sec  
 RG 2050  
 DW 26.400 usec  
 DE 10.00 usec  
 TE 300.1 K  
 D1 1.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 1024

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 75.5719898 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 8.00 usec  
 PLW1 42.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 300.5115025 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz65  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 16.00000000 W  
 PLW12 0.25000000 W  
 PLW13 0.16000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 75.5632913 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.70 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

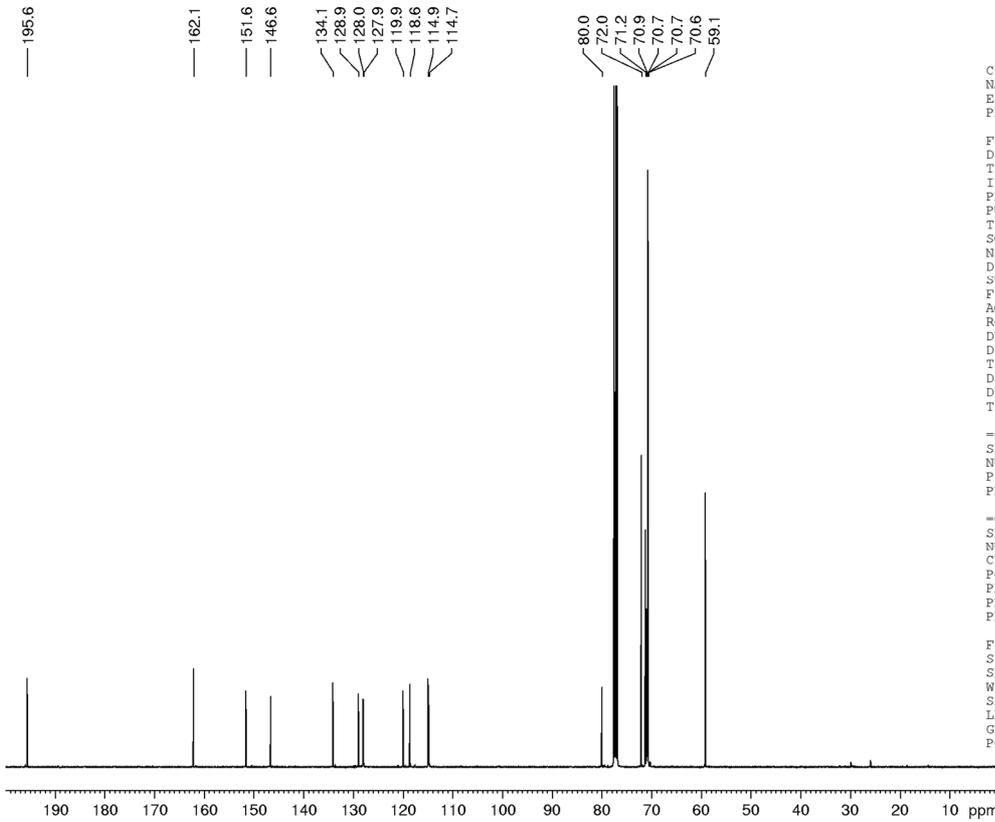


Current Data Parameters  
 NAME a121212ubJK.132.2  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20121212  
 Time 13.58  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB-  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 2  
 SWH 9014.423 Hz  
 FIDRES 0.137549 Hz  
 AQ 3.6350634 sec  
 RG 812  
 DW 55.467 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TD0 2

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 300.5115025 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 9.80 usec  
 PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.5100107 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



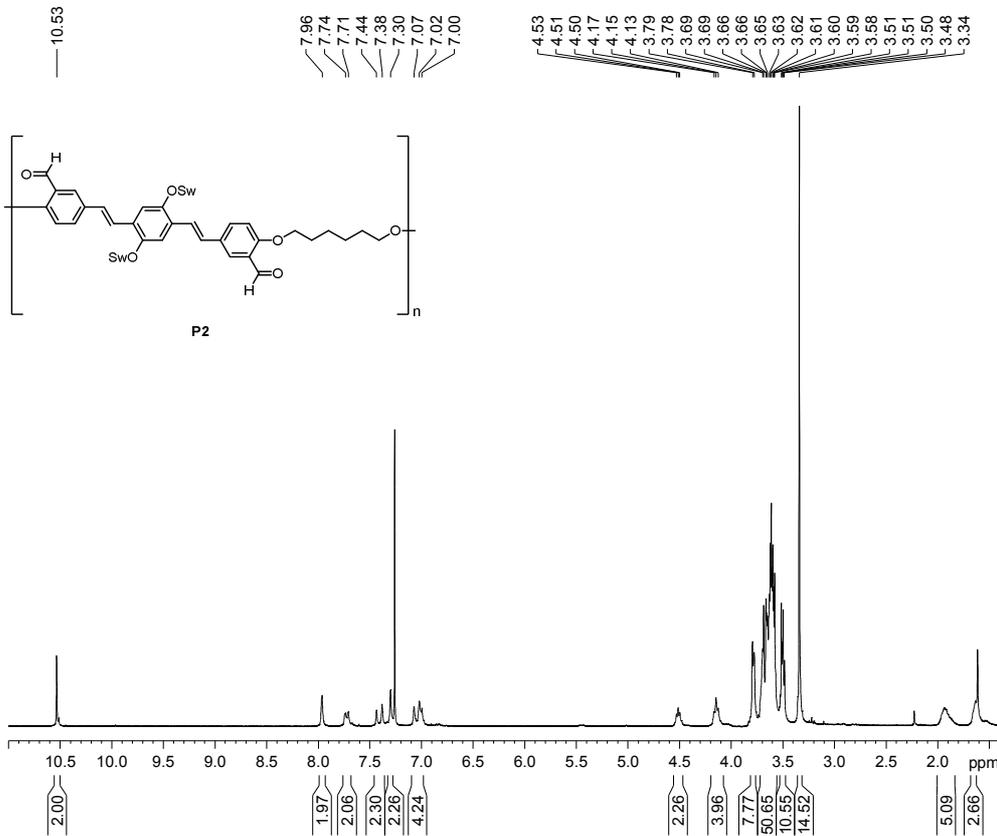
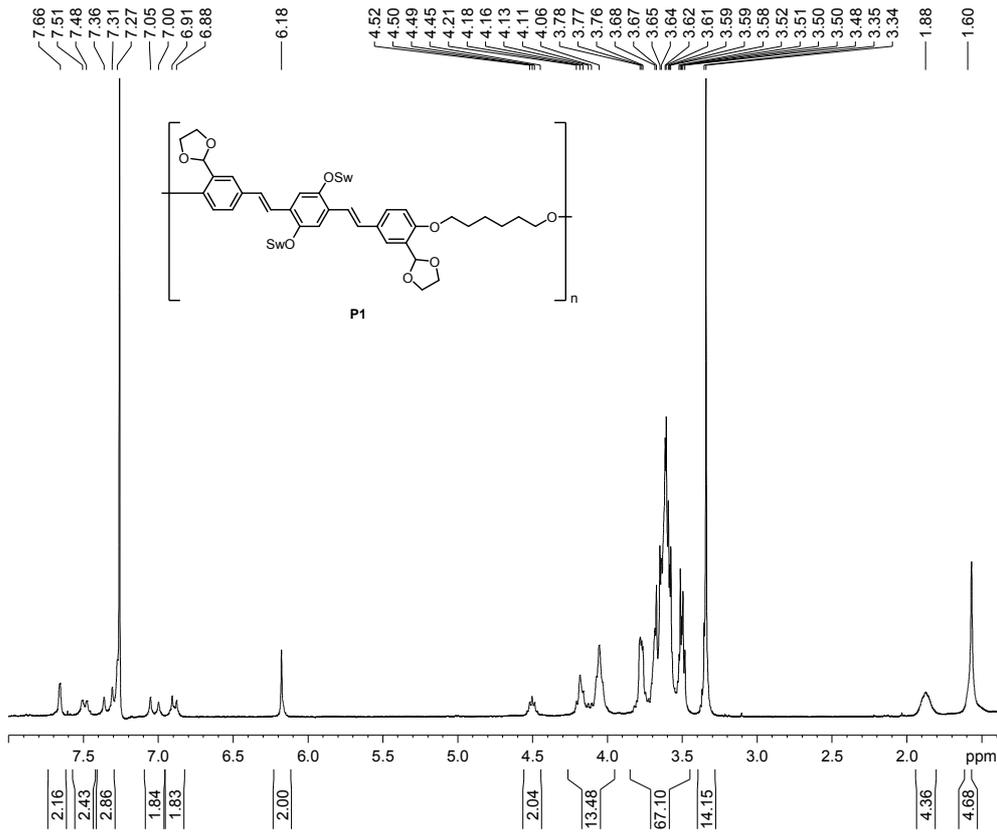
Current Data Parameters  
 NAME c121207ubjk.132-F2  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

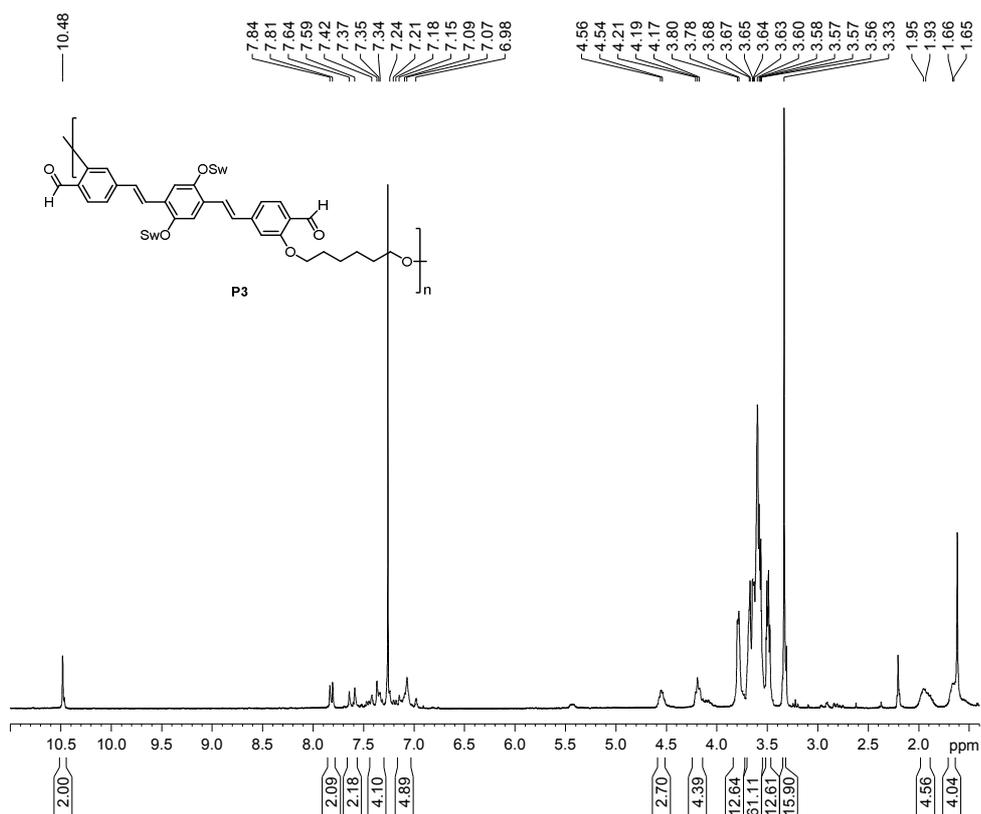
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20121209  
 Time 10.51  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB  
 PULPROG zgpg30  
 TD 98132  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 6144  
 DS 2  
 SWH 30864.197 Hz  
 FIDRES 0.314517 Hz  
 AQ 1.5897384 sec  
 RG 2050  
 DW 16.200 usec  
 DE 20.00 usec  
 TE 298.0 K  
 D1 1.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 768

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6364098 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 45.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1816007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz65  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.16327000 W  
 PLW13 0.13225000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 100.6253306 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40





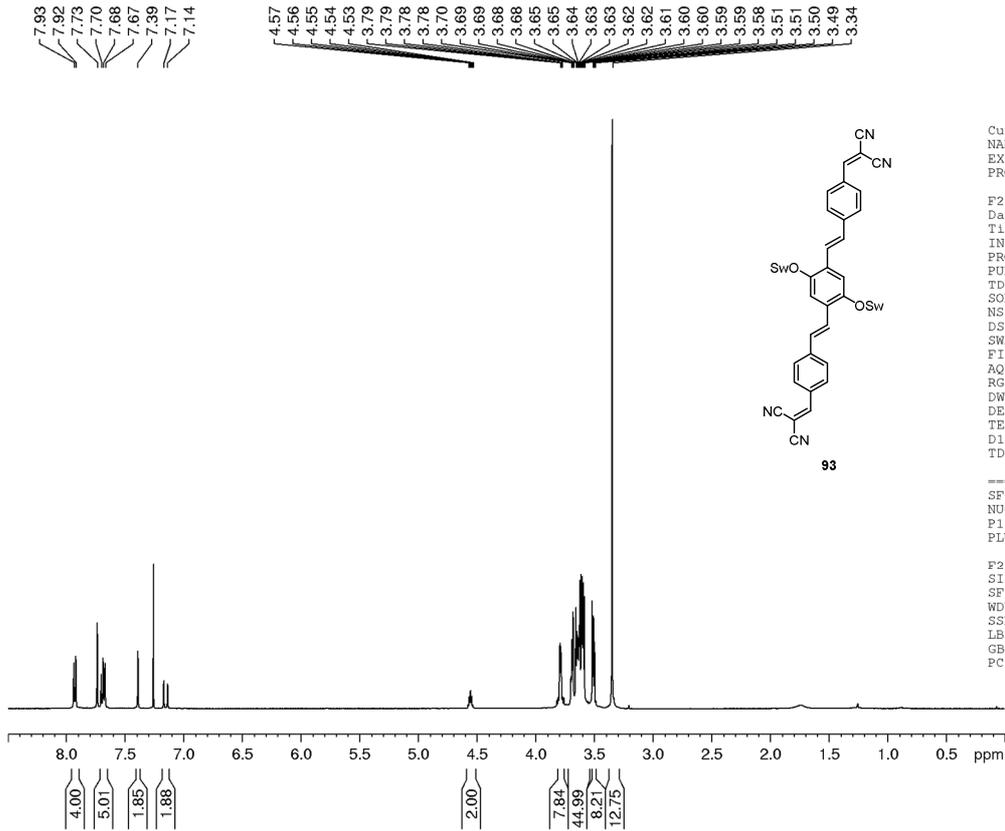
```

Current Data Parameters
NAME      a130923ubJK.196
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130923
Time      19.14
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         128
DS         2
SWH        9014.423 Hz
FIDRES     0.137549 Hz
AQ         3.6351135 sec
RG         812
DW         55.467 usec
DE         6.50 usec
TE         299.3 K
D1         0.10000000 sec
TDO        16

===== CHANNEL f1 =====
SF01      300.5115025 MHz
NUC1       1H
P1         9.80 usec
PLW1      16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         300.5100104 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```



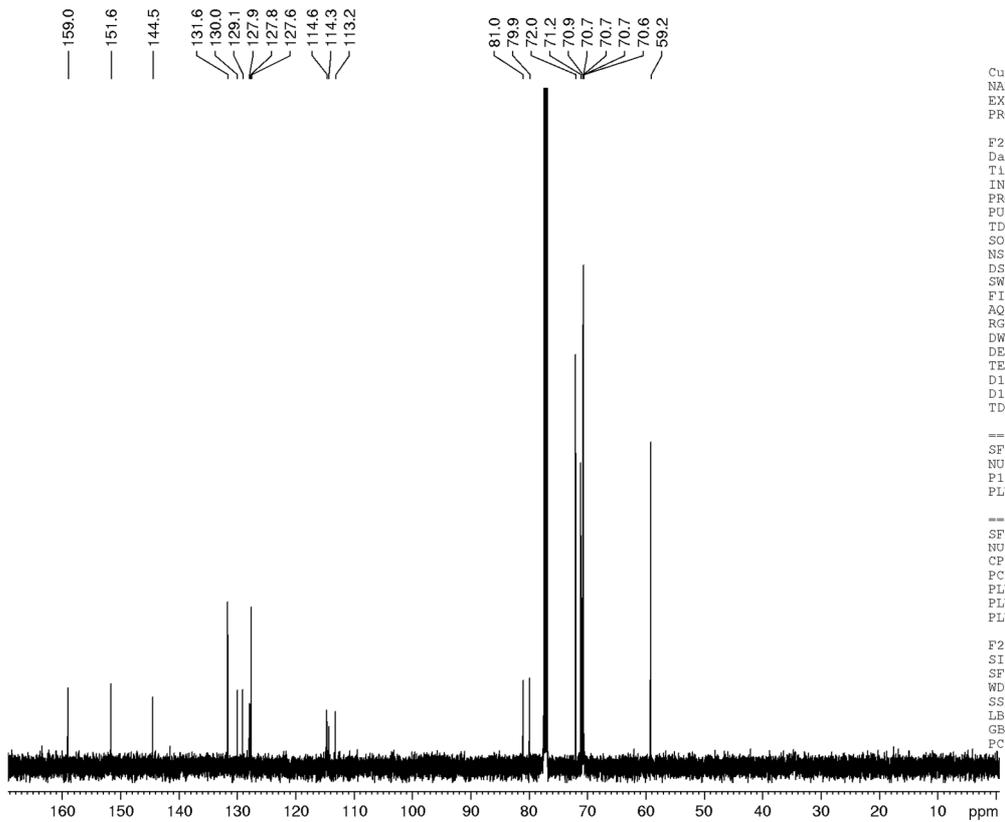
```

Current Data Parameters
NAME      dl50130ubJK.111
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150130
Time     11.08
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PATBO BB-
PULPROG  zg30
TD       98304
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       2
SWH      15000.000 Hz
FIDRES   0.152588 Hz
AQ       3.2767999 sec
RG       256
DW       33.333 usec
DE       6.50 usec
TE       295.0 K
D1       0.10000000 sec
TDO      2

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     500.1325007 MHz
NUC1     1H
P1       14.60 usec
PLW1     36.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       500.1300123 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```



```

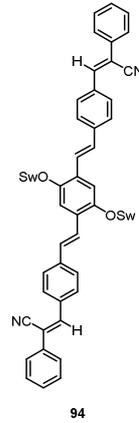
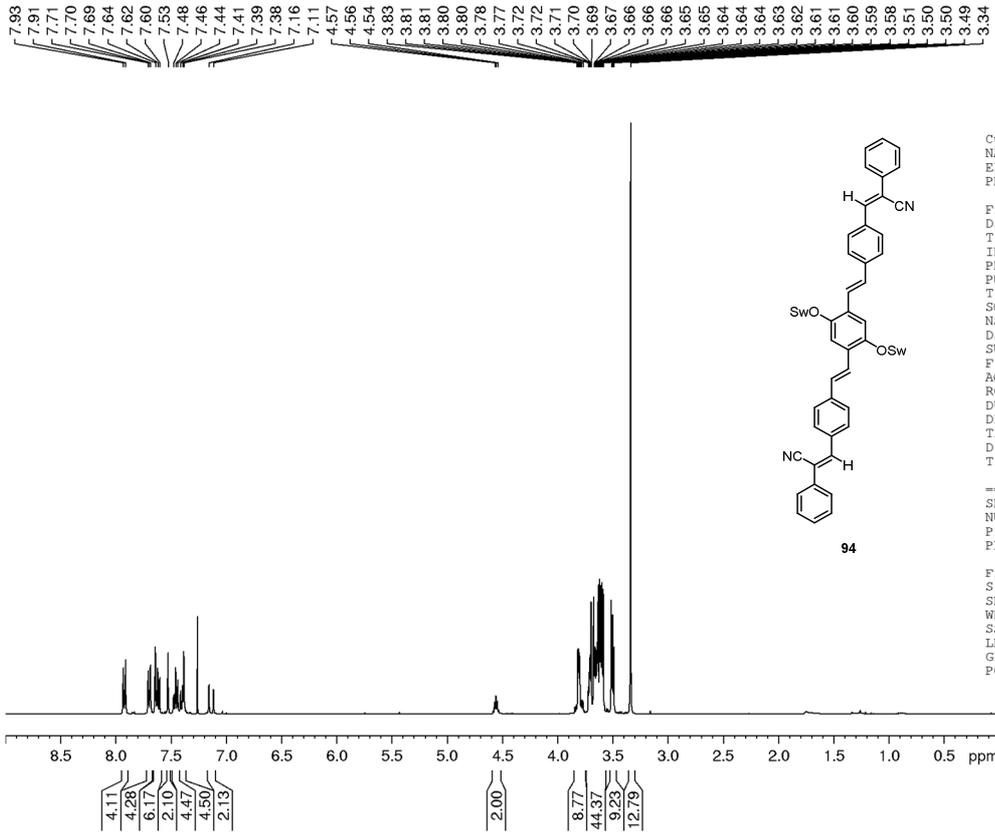
Current Data Parameters
NAME      dl50130ubJK.111
EXPNO    3
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150130
Time     13.07
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PATBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD       131072
SOLVENT  CDCl3
NS       512
DS       4
SWH      37878.789 Hz
FIDRES   0.288992 Hz
AQ       1.7301503 sec
RG       1620
DW       13.200 usec
DE       6.50 usec
TE       295.0 K
D1       1.50000000 sec
D11      0.03000000 sec
TDO      8

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     125.7716224 MHz
NUC1     13C
P1       9.50 usec
PLW1     63.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     500.1320005 MHz
NUC2     1H
CPDPRG2  waltz64
PCPD2    80.00 usec
PLW2     36.00000000 W
PLW12    1.19900000 W
PLW13    0.76738000 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       125.7577741 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.50 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

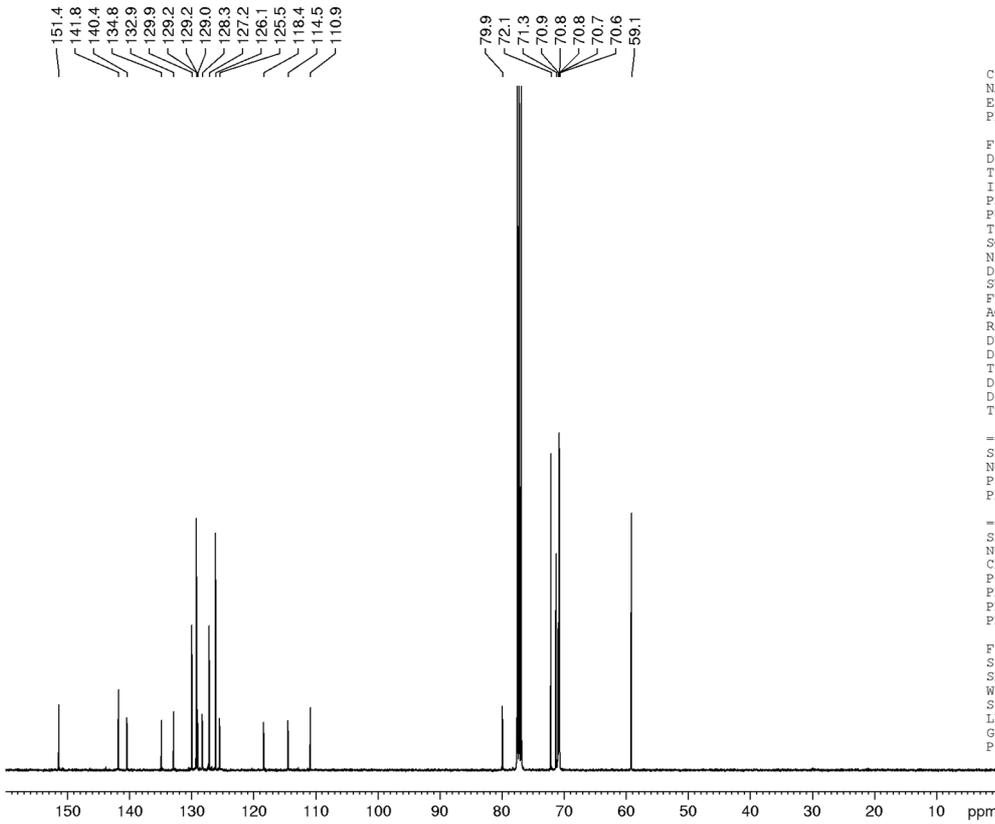


Current Data Parameters  
 NAME c131113subj.206  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131114  
 Time 3.17  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPPBEO BB  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 2  
 SWH 12019.230 Hz  
 FIDRES 0.183399 Hz  
 AQ 2.7262976 sec  
 RG 128  
 DW 41.600 usec  
 DE 12.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 0.50000000 sec  
 TD0 16

----- CHANNEL f1 -----  
 SF01 400.1820009 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 11.50 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 400.1800142 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



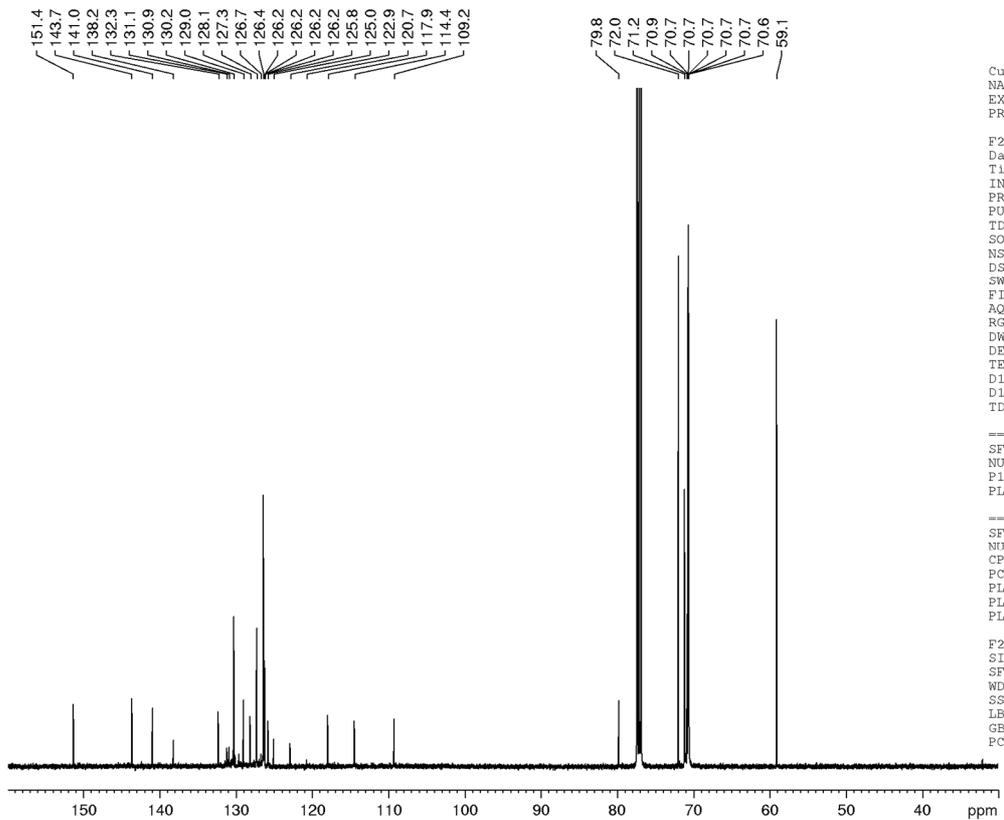
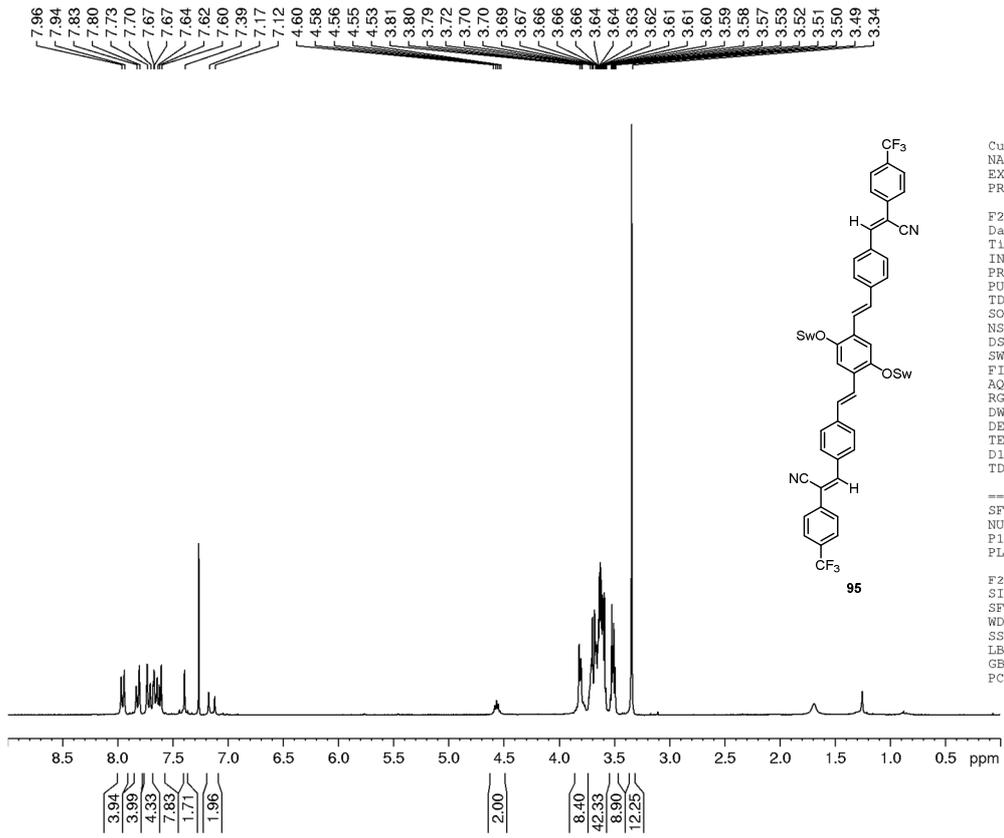
Current Data Parameters  
 NAME c131113subj.206  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

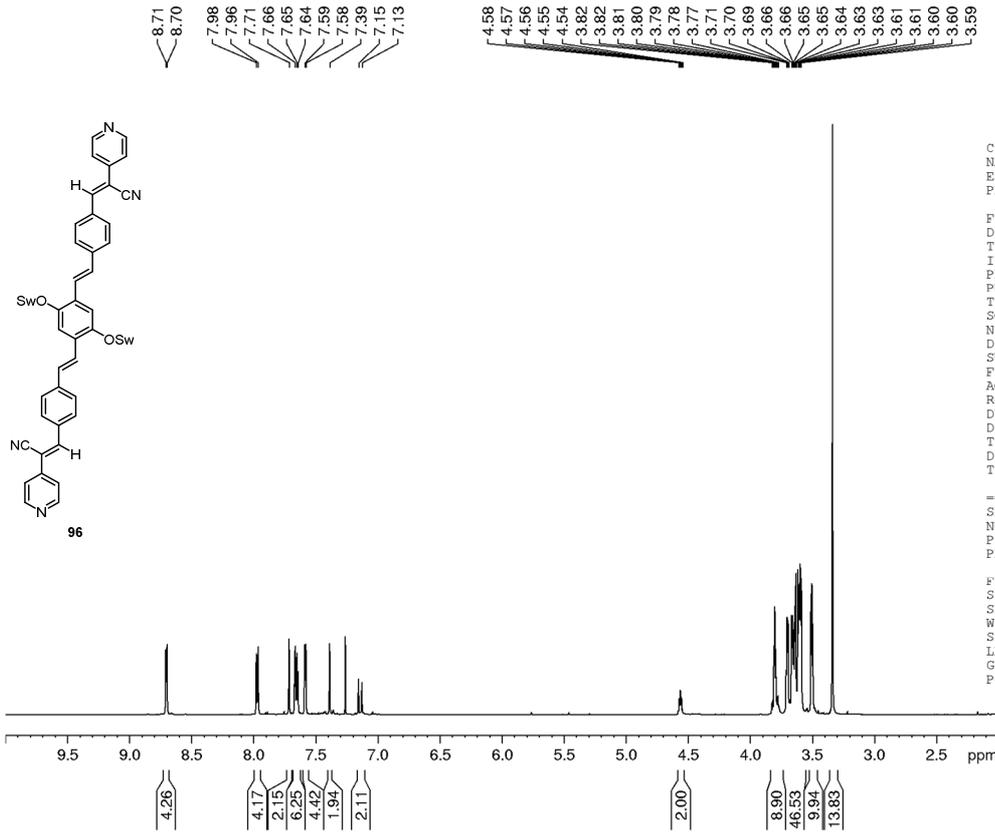
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131114  
 Time 0.28  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPPBEO BB  
 PULPROG zgpg30  
 TD 98132  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 3200  
 DS 2  
 SWH 30864.197 Hz  
 FIDRES 0.314517 Hz  
 AQ 1.5897384 sec  
 RG 2050  
 DW 16.200 usec  
 DE 20.00 usec  
 TE 298.1 K  
 D1 1.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 400

----- CHANNEL f1 -----  
 SF01 100.6364098 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 45.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----  
 SF02 400.1816007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz65  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.16327000 W  
 PLW13 0.13225000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 100.6253283 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40





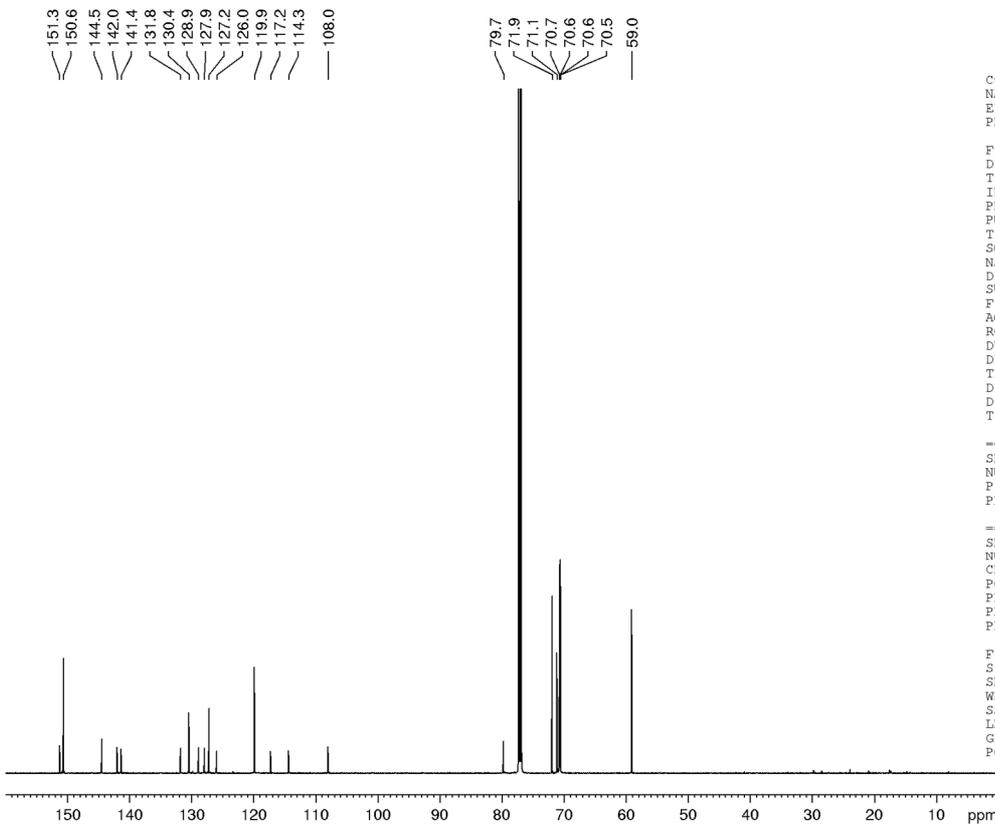
```

Current Data Parameters
NAME      el40117ubjk.213
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140117
Time     18.20
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm CPQCI 1H-
PULPROG zg30
TD       131072
SOLVENT  CDCl3
NS       128
DS       2
SWH      18028.846 Hz
FIDRES   0.137549 Hz
AQ       3.6350634 sec
RG       12.19
DW       27.733 usec
DE       12.00 usec
TE       295.0 K
D1       0.10000000 sec
TD0      16

===== CHANNEL f1 =====
SF01    600.2468302 MHz
NUC1     1H
P1       7.63 usec
PLW1    7.50000000 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       600.2438421 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```



```

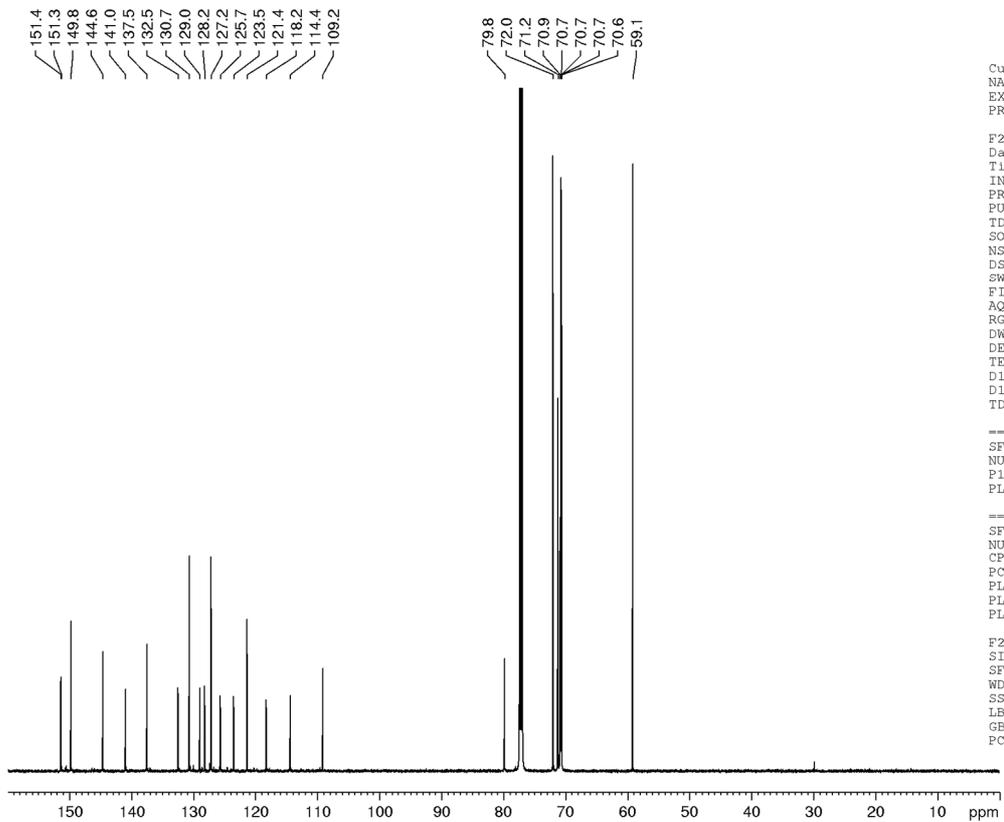
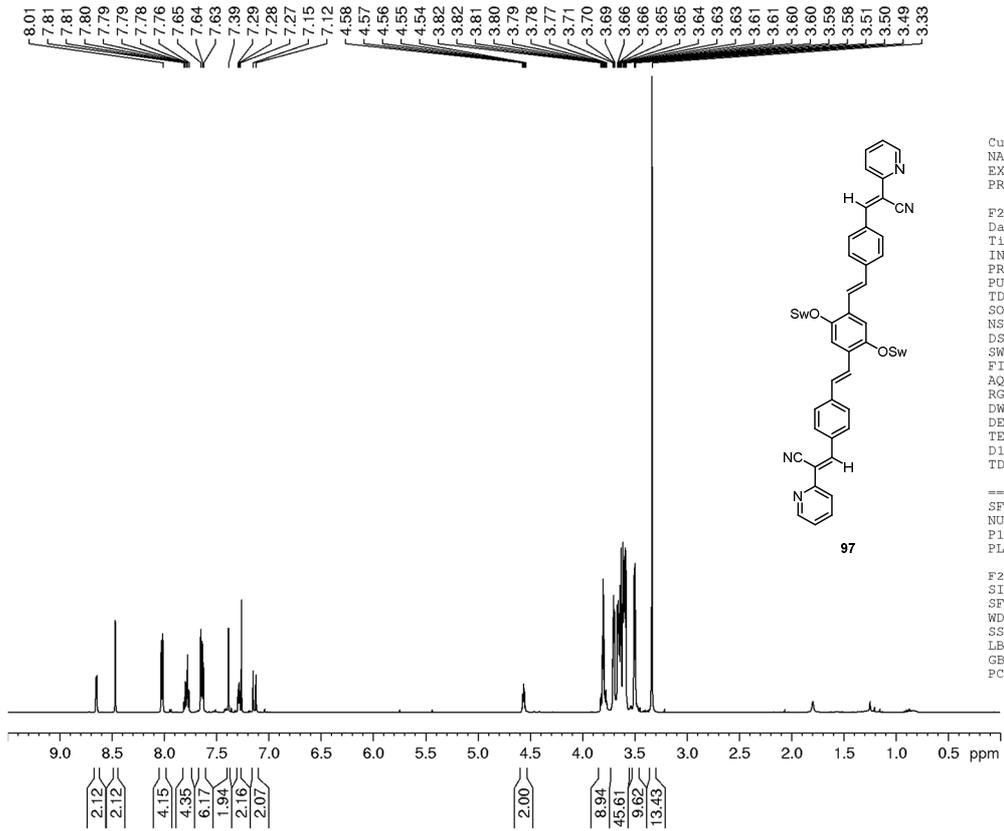
Current Data Parameters
NAME      el40117ubjk.213
EXPNO    1
PROCNO   1

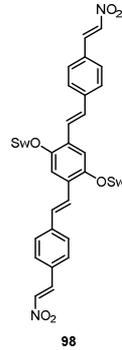
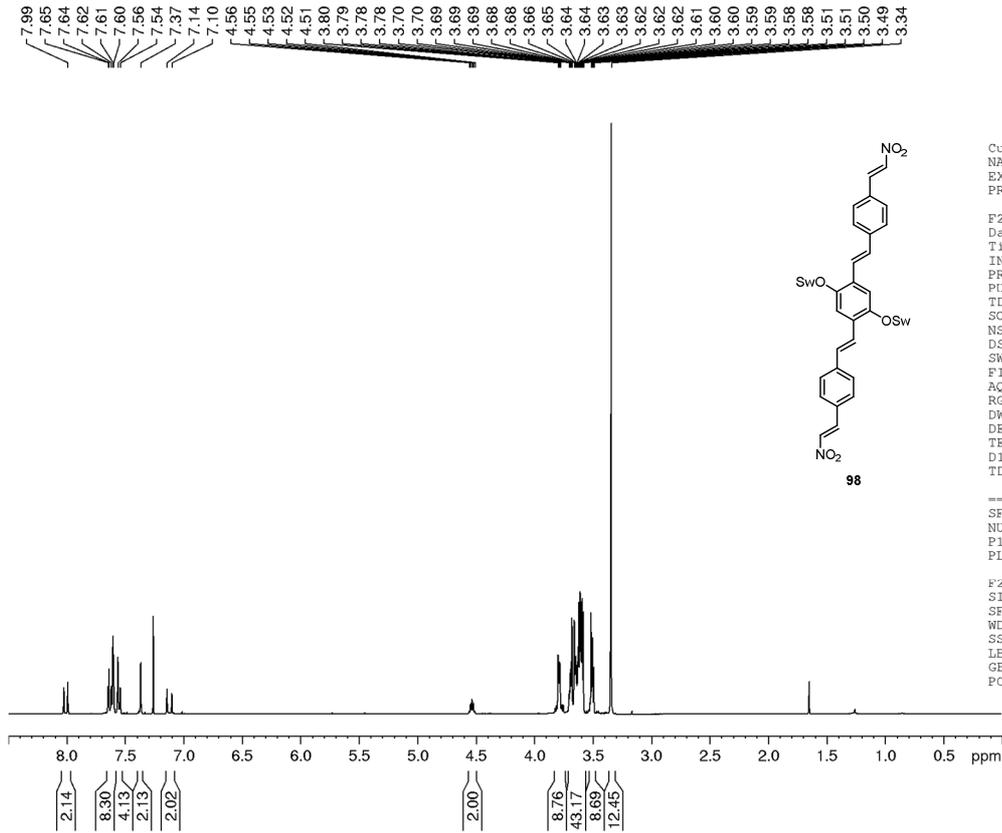
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140117
Time     14.44
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm CPQCI 1H-
PULPROG zgpg30
TD       98132
SOLVENT  CDCl3
NS       4096
DS       4
SWH      45454.547 Hz
FIDRES   0.463198 Hz
AQ       1.0794520 sec
RG       2050
DW       11.000 usec
DE       16.00 usec
TE       295.0 K
D1       2.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
TD0      512

===== CHANNEL f1 =====
SF01    150.9480335 MHz
NUC1     13C
P1      12.50 usec
PLW1    87.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02    600.2462301 MHz
NUC2     1H
CPDPRG2 waltz64
PCPD2   70.00 usec
PLW2    7.50000000 W
PLW12   0.08899100 W
PLW13   0.04360500 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       150.9314310 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```



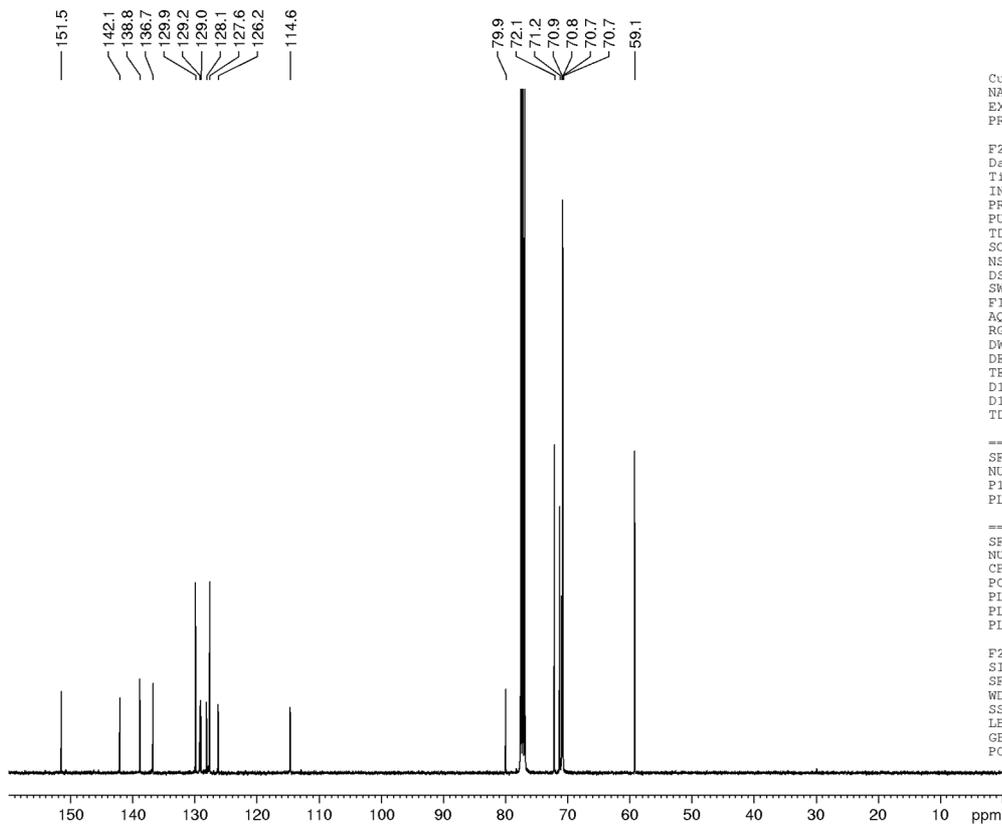


Current Data Parameters  
 NAME c131217ubjk.210  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131218  
 Time 6.55  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 128  
 DS 2  
 SWH 12019.230 Hz  
 FIDRES 0.183399 Hz  
 AQ 2.7262976 sec  
 RG 181  
 DW 41.600 usec  
 DE 12.00 usec  
 TE 298.0 K  
 D1 0.50000000 sec  
 TD0 16

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1820009 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 11.50 usec  
 PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 400.1800140 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



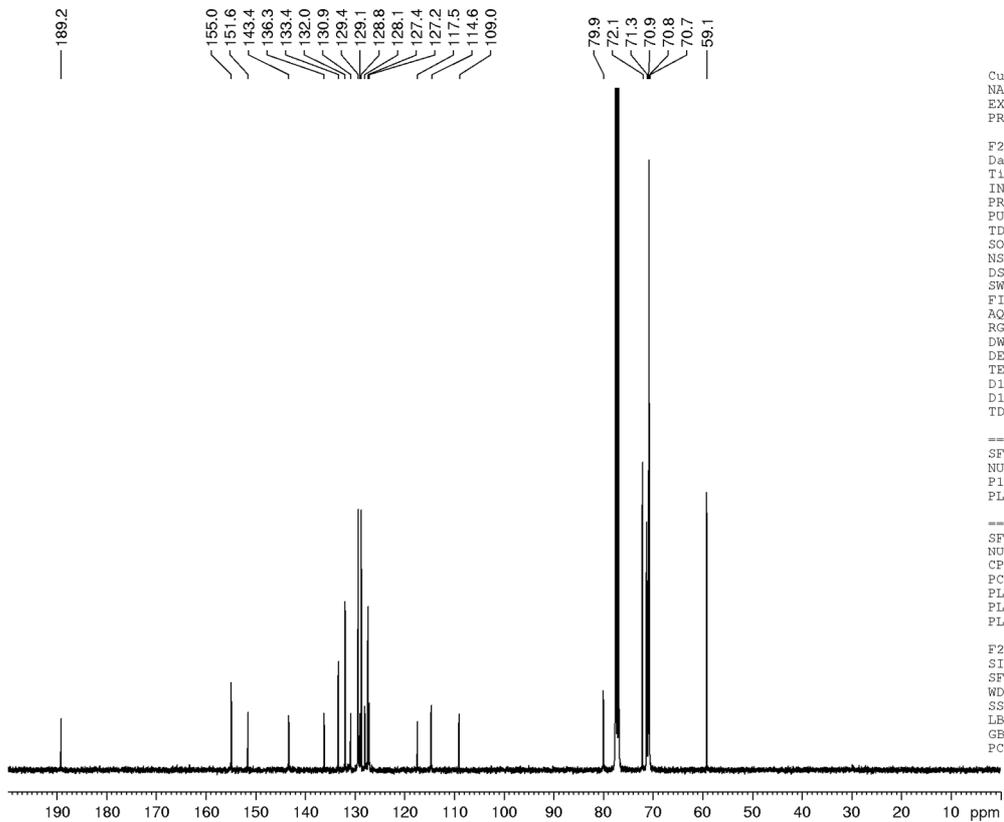
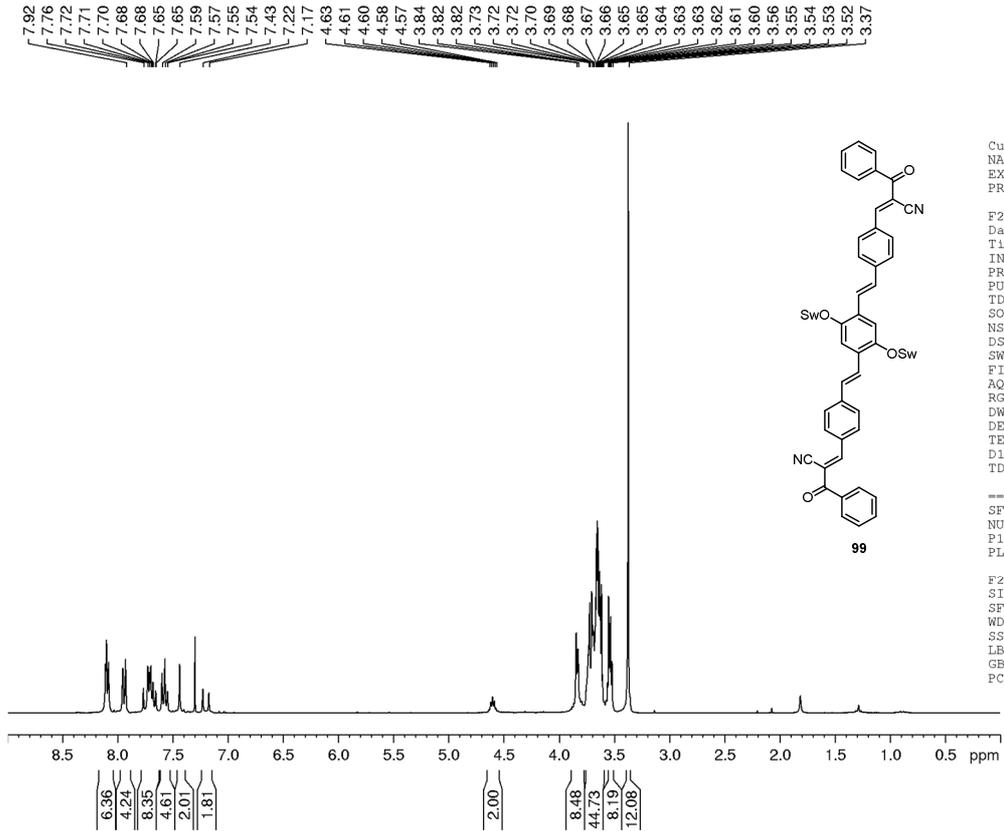
Current Data Parameters  
 NAME c131217ubjk.210  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

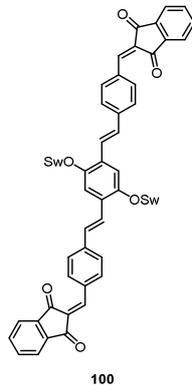
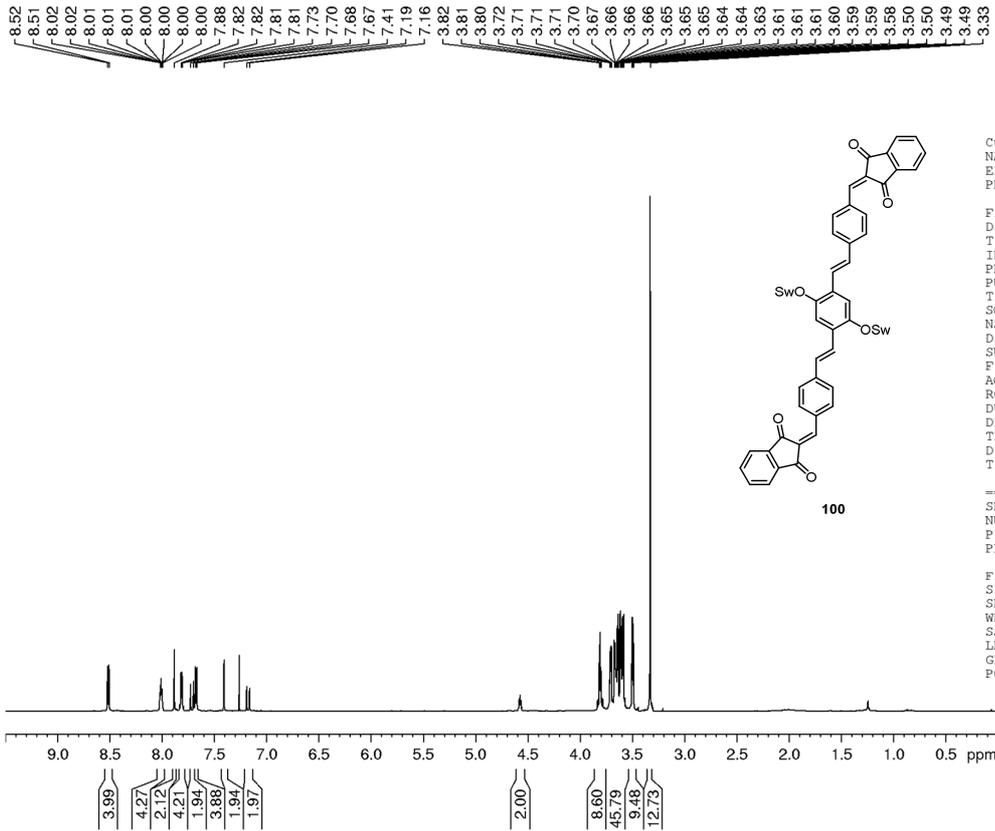
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131218  
 Time 3.19  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB  
 PULPROG zgpg30  
 TD 98132  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4096  
 DS 2  
 SWH 30864.197 Hz  
 FIDRES 0.314517 Hz  
 AQ 1.5897384 sec  
 RG 2050  
 DW 16.200 usec  
 DE 20.00 usec  
 TE 298.0 K  
 D1 1.50000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 512

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 100.6364098 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 45.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 400.1816007 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz65  
 PCPD2 90.00 usec  
 PLW2 10.00000000 W  
 PLW12 0.16327000 W  
 PLW13 0.13225000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 100.6253270 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



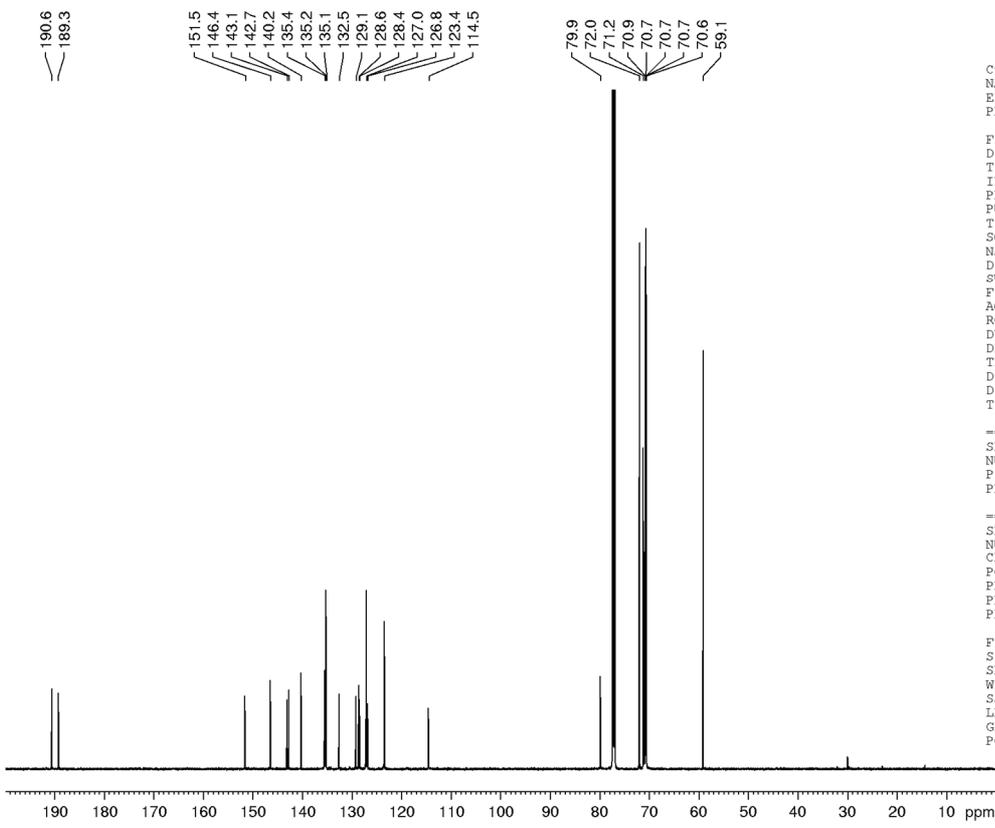


Current Data Parameters  
 NAME e141114ubjk.267  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141115  
 Time 22.33  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPQCI 1H-  
 PULPROG zg30  
 TD 131072  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 40  
 DS 2  
 SWH 18028.846 Hz  
 FIDRES 0.137549 Hz  
 AQ 3.6350634 sec  
 RG 12.19  
 DW 27.733 usec  
 DE 12.00 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 0.10000000 sec  
 TDO 5

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 600.2468302 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 7.63 usec  
 PLW1 7.50000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 600.2438430 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



Current Data Parameters  
 NAME e141114ubjk.267  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141115  
 Time 20.05  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm CPQCI 1H-  
 PULPROG zgpg30  
 TD 98132  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 4  
 SWH 45454.547 Hz  
 FIDRES 0.463198 Hz  
 AQ 1.0794520 sec  
 RG 2050  
 DW 11.000 usec  
 DE 16.00 usec  
 TE 295.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 350

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 150.9480335 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 12.50 usec  
 PLW1 87.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====  
 SFO2 600.2462301 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG[2] waltz64  
 PCPD2 70.00 usec  
 PLW2 7.50000000 W  
 PLW12 0.08899100 W  
 PLW13 0.04360500 W

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 150.9314154 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

## 8.5 Daten quantenchemischer Rechnungen

**Tabelle A4.** Kartesische Koordinaten der Rechendaten von **21m** (Grundzustand).

H -12.581540 0.945294 0.849165	O -12.614778 0.432186 0.040209
H -11.933351 -0.238281 0.177069	O -10.245870 -1.034624 0.355103
C -9.480563 -0.149468 0.034607	H -9.874768 0.831857 -0.279171
C -8.025112 -0.278208 0.029634	C -7.406162 -1.472537 0.402652
C -6.029453 -1.568177 0.391820	C -5.228825 -0.478926 0.011990
C -5.862549 0.713209 -0.365503	C -7.240232 0.810695 -0.354521
H -7.717526 1.739436 -0.648907	H -8.016415 -2.317085 0.698968
H -5.552895 -2.497662 0.682740	H -5.278071 1.570275 -0.674193
C -3.776307 -0.646779 0.031092	C -2.868805 0.306098 -0.226897
H -3.442140 -1.643320 0.301232	H -3.221264 1.304737 -0.456127
C -1.414673 0.139206 -0.215700	C -0.825667 -1.128465 -0.249848
H -1.463685 -2.002523 -0.306478	C -0.573691 1.269092 -0.181776
C -1.118218 2.670636 -0.156980	H -1.719521 2.888365 -1.045248
H -1.756901 2.840882 0.714736	H -0.303984 3.395927 -0.121797
C 0.797969 1.069774 -0.165578	C 1.386814 -0.198338 -0.182041
C 0.546090 -1.327762 -0.234710	C 1.090780 -2.729051 -0.269793
H 1.717091 -2.898939 -1.151124	H 1.704757 -2.946552 0.609206
H 0.276422 -3.454551 -0.296707	H 1.436530 1.945137 -0.154224
C 2.840896 -0.365190 -0.158828	C 3.739690 0.575327 0.166516
H 3.200631 -1.352239 -0.423984	H 3.396869 1.559672 0.468353
C 5.192585 0.410385 0.178090	C 5.838214 -0.772178 -0.209372
H 5.263194 -1.625428 -0.545225	C 5.981319 1.493565 0.598009
H 5.495661 2.415153 0.898959	C 7.215712 -0.865201 -0.172707
H 7.702439 -1.786434 -0.475139	C 7.357956 1.402942 0.633117
H 7.958658 2.243712 0.958286	C 7.988779 0.218924 0.247370
C 9.444480 0.097599 0.273569	H 9.849746 -0.877436 -0.045443
O 10.199530 0.983212 0.616942	O 12.588010 -0.410658 0.178438
H 11.887489 0.213378 0.424911	H 12.655776 -0.298790 -0.771127

**Tabelle A5.** Kartesische Koordinaten der Rechendaten von **64m** (Grundzustand).

C	-8.571082	1.724700	-0.277979	C	-7.184500	1.680963	-0.273714
C	-9.336059	0.570510	-0.012819	C	-8.628278	-0.619561	0.261402
C	-7.241687	-0.663548	0.266555	C	-6.476826	0.488899	-0.007453
H	-9.065850	2.668560	-0.488715	H	-6.623395	2.589336	-0.483679
H	-9.189326	-1.526336	0.478202	H	-6.745764	-1.602625	0.493753
C	-5.016117	0.512132	-0.027780	C	-4.185010	-0.545383	0.115784
C	-2.725884	-0.506569	0.106886	C	-1.974573	0.679401	0.206929
C	-0.585504	0.670911	0.205515	C	0.146861	-0.539361	0.121294
C	-1.993461	-1.717334	0.027746	C	-0.605078	-1.727010	0.043566
H	-2.474401	1.636526	0.321202	H	-4.585415	1.498846	-0.195052
H	-4.601715	-1.540628	0.242980	C	1.605658	-0.503686	0.150279
C	2.439292	-1.538868	-0.101861	C	3.899610	-1.516806	-0.061071
C	4.657477	-0.404318	0.358710	C	6.044093	-0.446666	0.369447
C	6.758771	-1.595313	-0.033267	C	4.614036	-2.668425	-0.456341
C	6.000714	-2.710607	-0.444764	H	2.020647	0.469989	0.394237
H	2.012546	-2.501494	-0.381850	H	4.155924	0.500841	0.688459
H	6.599711	0.428485	0.700353	H	4.058264	-3.546588	-0.778903
H	6.500662	-3.623832	-0.755200	C	8.220188	-1.568247	0.004133
C	9.064310	-2.548387	-0.386903	C	10.528328	-2.522979	-0.342753
C	11.278516	-1.456246	0.192477	C	12.669075	-1.491738	0.209601
C	13.364437	-2.593643	-0.305855	C	11.241927	-3.624648	-0.855065
C	12.633636	-3.660261	-0.841552	H	10.770834	-0.590833	0.609486
H	13.230504	-0.666166	0.635523	H	10.688964	-4.466194	-1.267772
H	13.160481	-4.525487	-1.233670	H	8.640021	-0.639946	0.389845
H	8.645571	-3.470404	-0.788749	C	-10.797836	0.541951	-0.004887
C	-11.635092	1.568579	-0.270842	C	-13.099541	1.539157	-0.265209
C	-13.803819	2.718068	-0.576509	C	-15.196814	2.754930	-0.587310
C	-15.935895	1.607647	-0.285153	C	-15.248725	0.424543	0.025781
C	-13.859532	0.390032	0.038530	H	-11.223835	-0.429477	0.243011
H	-11.209368	2.538911	-0.523624	H	-13.243694	3.620962	-0.811412
H	-15.719868	3.675910	-0.823697	H	-15.814863	-0.468963	0.273646

H -13.359743 -0.540687 0.291690	O 0.097087 1.866115 0.342059
C 0.208065 2.627744 -0.859314	H 0.774317 2.080934 -1.626013
H 0.741469 3.544844 -0.597318	H -0.779721 2.885955 -1.263373
H -0.105995 -2.691325 0.021248	O -2.673953 -2.920984 -0.017637
C -2.812997 -3.473213 -1.326204	H -3.389925 -2.805825 -1.981314
H -3.347380 -4.419217 -1.208749	H -1.833640 -3.663528 -1.785145
C 14.888067 -2.625059 -0.335442	O 15.444241 -1.755229 0.646906
C 16.044747 -2.559711 1.666113	C 15.569773 -3.978935 1.334247
H 15.712175 -2.212294 2.649797	H 17.138081 -2.471821 1.604096
O 15.406688 -3.918954 -0.081862	H 15.264343 -2.325305 -1.322011
H 14.615992 -4.211291 1.829047	H 16.299199 -4.760340 1.560162
C -17.459093 1.605994 -0.339687	O -17.986034 2.923192 -0.211229
C -18.614190 3.029206 1.069778	C -18.206060 1.734901 1.783867
H -19.702230 3.095538 0.936986	H -18.259553 3.931782 1.579062
O -18.036045 0.828668 0.695081	H -17.813369 1.178270 -1.286561
H -18.972989 1.329123 2.448052	H -17.266127 1.859882 2.340546

**Tabelle A6.** Kartesische Koordinaten der Rechendaten von **65m** (Grundzustand).

C 14.246678 1.200657 -0.034442	C 12.870209 1.406875 0.017531
C 14.799936 -0.067044 -0.235718	C 13.912302 -1.152685 -0.418338
C 12.535774 -0.940320 -0.348590	C 11.971288 0.328353 -0.132755
H 14.913223 2.043721 0.110799	C 10.530057 0.571549 -0.060321
C 9.551698 -0.312210 -0.356839	C 8.109748 -0.083511 -0.279572
C 7.525699 1.105208 0.203717	C 6.147592 1.259292 0.244728
C 5.269664 0.241856 -0.187868	C 7.231979 -1.101427 -0.710823
C 5.853901 -0.947235 -0.670605	H 8.157017 1.915722 0.556051
H 7.652443 -2.030904 -1.089596	H 5.223037 -1.758626 -1.021855
H 5.727288 2.188542 0.624474	H 10.267132 1.575791 0.259070
H 9.828521 -1.306409 -0.706394	C 3.828803 0.470327 -0.111111
C 2.848119 -0.405468 -0.429844	C 1.411079 -0.158815 -0.360895
C 0.844293 1.116272 -0.174948	C -0.530111 1.308614 -0.126243
C -1.434720 0.228599 -0.279846	C 0.506324 -1.238171 -0.518871

C	-0.868353	-1.043308	-0.487609	H	1.480556	1.992488	-0.092665
H	3.551576	1.457643	0.257692	H	3.110979	-1.403356	-0.769183
C	-2.872204	0.479995	-0.250424	C	-3.847663	-0.453766	-0.169340
C	-5.288912	-0.215367	-0.156582	H	-3.140697	1.532210	-0.289254
H	-3.564174	-1.502818	-0.086492	C	-5.876632	1.052156	-0.346615
C	-7.254153	1.213046	-0.316313	C	-8.127781	0.125969	-0.098556
C	-6.162946	-1.304163	0.051334	C	-7.540510	-1.143160	0.080306
H	-5.740449	-2.296880	0.192735	H	-8.169299	-2.014834	0.237548
H	-5.248907	1.919475	-0.530241	H	-7.677258	2.203878	-0.468706
C	-9.569262	0.368888	-0.077070	C	-10.539698	-0.535319	0.181518
C	-11.981587	-0.286421	0.189111	C	-12.562864	0.935614	-0.190806
C	-13.940153	1.153056	-0.181118	C	-14.813349	0.105103	0.192199
C	-12.864795	-1.310493	0.595862	C	-14.242894	-1.107299	0.590851
H	-11.943559	1.765312	-0.515384	H	-9.851683	1.399547	-0.289143
H	-10.267734	-1.561111	0.412835	O	0.998350	-2.508486	-0.759872
C	1.070575	-3.343199	0.394807	H	1.754866	-2.925985	1.146947
H	1.449329	-4.310600	0.055565	H	0.081062	-3.480077	0.851222
C	-1.057753	3.054957	1.376457	H	-1.718280	2.432419	1.995635
H	-1.444959	4.076488	1.344108	H	-0.053849	3.060745	1.822435
H	-1.506215	-1.904945	-0.660812	C	16.316122	-0.216199	-0.213235
C	-16.333040	0.218864	0.145123	O	-16.984356	-1.029248	0.324522
O	-16.740405	0.726870	-1.128501	H	-16.712651	0.874389	0.941397
C	-17.716889	-0.161454	-1.666616	C	-17.386248	-1.477917	-0.971449
H	-17.598024	-0.187084	-2.754066	H	-18.733991	0.176657	-1.417843
H	-16.566189	-2.006754	-1.477435	H	-18.238375	-2.150879	-0.845760
O	16.980291	0.968659	0.204089	O	16.684801	-1.250929	0.700676
H	16.711259	-0.446690	-1.212857	C	17.422532	0.754911	1.546280
C	17.714919	-0.741293	1.543298	H	16.633419	1.010024	2.267598
H	18.297394	1.387095	1.717925	H	17.624923	-1.219774	2.522484
H	18.709932	-0.952793	1.123216	O	12.377584	2.675845	0.264833
C	12.457270	3.574690	-0.839516	H	13.494365	3.716720	-1.170257
H	12.056677	4.530205	-0.491336	H	11.859313	3.214694	-1.688187
O	14.285094	-2.462209	-0.599044	C	15.263064	-2.778439	-1.584563

H 15.143132 -2.155199 -2.480847	H 15.091564 -3.823860 -1.855772
H 16.279573 -2.677764 -1.190135	O -14.330211 2.396627 -0.614152
C -15.286758 3.129043 0.144196	H -16.311564 2.847717 -0.119286
H -15.132693 4.181465 -0.111693	H -15.125884 2.998332 1.223285
O -12.354430 -2.545797 0.953402	C -12.430953 -2.848349 2.344456
H -11.845863 -2.133511 2.939575	H -12.013496 -3.851160 2.466855
H -13.468706 -2.844129 2.703463	H 11.902784 -1.814384 -0.462994
H -14.898960 -1.922030 0.877686	O -1.024715 2.591428 0.027490

**Tabelle A7.** Kartesische Koordinaten der Rechenaten von **74m** (Grundzustand).

C -8.913001 3.366492 0.476415	C -10.182989 2.761915 0.536145
C -7.744619 2.616856 0.450976	C -10.211818 1.346453 0.598332
C -9.042068 0.597061 0.589544	C -7.774224 1.200842 0.500378
H -9.129559 -0.481004 0.689453	O -6.526435 3.270550 0.423495
C -6.097969 3.667371 -0.879041	H -5.949783 2.795825 -1.531424
H -5.147239 4.189850 -0.746995	H -6.824265 4.345136 -1.348511
H -8.818595 4.448685 0.477679	O -11.427342 0.699681 0.724396
C -11.920664 0.117780 -0.481897	H -11.215735 -0.619923 -0.888568
H -12.112204 0.885261 -1.244546	H -12.857717 -0.381681 -0.223951
C -11.435206 3.511004 0.565879	C -11.585875 4.829176 0.302063
C -12.831842 5.590887 0.336902	H -12.306265 2.911427 0.814015
H -10.712059 5.410964 0.010689	C -6.521451 0.451882 0.491295
C -6.386393 -0.875605 0.269208	C -5.140399 -1.638306 0.268306
H -5.637358 1.059144 0.664993	H -7.274619 -1.462965 0.038862
C -12.823560 6.936150 -0.091980	C -13.973752 7.711062 -0.094199
C -15.206549 7.181549 0.339535	C -15.213794 5.838714 0.774633
C -14.063350 5.063710 0.777599	H -11.887621 7.372408 -0.434071
H -13.913872 8.738961 -0.439273	H -16.148618 5.403944 1.121957
H -14.118555 4.039777 1.134409	C -3.896567 -1.109102 0.669940
C -2.745743 -1.882720 0.631605	C -2.765327 -3.226017 0.198482
C -5.161613 -2.985043 -0.155252	C -4.010988 -3.758401 -0.193095
H -1.801106 -1.446792 0.949594	H -3.832767 -0.085586 1.026585

H	-6.107655	-3.423149	-0.465602	H	-4.080669	-4.787746	-0.532068
C	-1.514897	-3.980539	0.182036	C	-1.342298	-5.266679	-0.198559
C	-0.086630	-6.015699	-0.217418	C	1.147717	-5.484983	0.216478
C	2.305223	-6.249958	0.168289	C	2.274798	-7.569263	-0.311467
C	-0.101838	-7.346420	-0.695064	C	1.053970	-8.111353	-0.743605
H	1.199154	-4.469397	0.596317	H	3.248973	-5.826488	0.506968
H	-1.044323	-7.771969	-1.031868	H	1.040124	-9.132520	-1.112139
H	-0.647093	-3.413070	0.515209	H	-2.207443	-5.834194	-0.537260
C	-16.455712	7.937893	0.362717	C	-16.635549	9.228254	0.000055
C	-17.889814	9.979525	0.020918	C	-17.879891	11.321942	-0.422969
C	-19.034535	12.090107	-0.431716	C	-20.249089	11.539414	0.007227
C	-20.274399	10.208044	0.452744	C	-19.118068	9.439879	0.461137
H	-17.315354	7.368993	0.714222	H	-15.777529	9.798594	-0.351840
H	-16.942297	11.754331	-0.764739	H	-19.024585	13.120403	-0.774155
H	-21.213383	9.777411	0.795670	H	-19.165875	8.414370	0.813842
C	-21.485736	12.346495	0.002398	O	-21.558550	13.505502	-0.364367
H	-22.389664	11.809709	0.369973	C	3.512762	-8.373010	-0.358096
O	3.581547	-9.522041	-0.755715	H	4.421583	-7.843926	0.008417

**Tabelle A8.** Kartesische Koordinaten der Rechenaten von **75m** (Grundzustand).

C	0.835140	-1.108564	0.415511	C	1.429346	0.167348	0.419016
C	-0.543497	-1.274924	0.406909	C	0.550139	1.278845	0.439522
C	-0.828516	1.112294	0.446048	C	-1.422685	-0.163284	0.416999
H	-1.446733	2.003192	0.505508	O	-1.066826	-2.554710	0.437629
C	-1.139645	-3.195488	-0.835629	H	-1.806286	-2.650099	-1.517987
H	-1.540598	-4.196284	-0.656791	H	-0.147120	-3.278552	-1.298222
H	1.453263	-2.000848	0.449872	C	1.145616	3.231229	-0.752770
H	0.152862	3.326753	-1.212375	H	1.811632	2.703624	-1.449645
H	1.547099	4.226857	-0.548132	C	2.871994	0.388323	0.432922
C	3.826047	-0.541101	0.195475	C	5.272248	-0.337205	0.213940
H	3.162577	1.413120	0.646530	H	3.518679	-1.555376	-0.057611
C	-2.865343	-0.384356	0.427640	C	-3.819347	0.550177	0.211088

C	-5.265551	0.346081	0.227213	H	-3.156006	-1.413619	0.618674
H	-3.511878	1.569227	-0.021918	C	6.118450	-1.403262	-0.162021
C	7.499062	-1.272793	-0.177335	C	8.117851	-0.060205	0.190795
C	7.272061	1.004424	0.570694	C	5.891250	0.874090	0.585798
H	5.670752	-2.351228	-0.453079	H	8.104399	-2.121290	-0.482420
H	7.719709	1.951430	0.865427	H	5.285768	1.720319	0.896939
C	-5.884210	-0.869956	0.583803	C	-7.265001	-1.000379	0.567296
C	-8.111077	0.068744	0.200891	C	-6.112040	1.416848	-0.134426
C	-7.492606	1.286217	-0.151356	H	-7.712397	-1.951045	0.850368
H	-5.278472	-1.719639	0.884852	H	-5.664617	2.368657	-0.413027
H	-8.098159	2.138665	-0.444792	C	-9.556630	-0.139124	0.207085
C	-10.510673	0.780565	-0.066832	C	-11.953827	0.554558	-0.070792
C	-12.522277	-0.731754	-0.029473	C	-13.903934	-0.924783	-0.029132
C	-14.761610	0.196025	-0.081923	C	-12.829618	1.674949	-0.131061
C	-14.205294	1.482589	-0.134824	H	-11.859116	-1.587530	-0.017240
H	-9.860559	-1.149297	0.479927	H	-10.215434	1.800291	-0.291175
C	9.563475	0.147151	0.199552	C	10.517476	-0.771066	-0.079370
C	11.960594	-0.544646	-0.081268	C	12.836929	-1.664689	-0.139126
C	14.212516	-1.471677	-0.140985	C	14.768096	-0.184752	-0.088575
C	13.909837	0.935713	-0.038394	C	12.528241	0.742011	-0.040716
H	9.867726	1.155174	0.479893	H	10.222405	-1.789665	-0.309048
H	14.911574	-2.298913	-0.179485	C	16.238237	-0.047220	-0.093296
O	17.006475	-0.996565	-0.138944	H	16.622916	0.988208	-0.051270
C	-16.231804	0.059221	-0.088707	O	-16.999494	1.008905	-0.136563
H	-16.617069	-0.975966	-0.046150	O	-12.231165	2.904323	-0.175159
O	-14.503131	-2.151022	0.009485	C	-13.062121	4.052089	-0.250688
H	-13.683885	4.040741	-1.155751	H	-12.385702	4.908223	-0.286218
H	-13.711190	4.137868	0.630983	C	-13.685707	-3.308886	0.065399
H	-13.046921	-3.395152	-0.823979	H	-14.372503	-4.156559	0.099044
H	-13.057141	-3.315104	0.966003	H	-14.903870	2.310137	-0.175376
O	14.508358	2.162306	-0.000585	O	12.238963	-2.894310	-0.182741
H	11.864469	1.597352	-0.031372	C	13.690240	3.319787	0.053082
H	13.052699	3.404894	-0.837299	H	14.376537	4.167853	0.086942

H	13.060342	3.326468	0.952755	C	13.070476	-4.041868	-0.255308
H	13.693691	-4.031607	-1.159394	H	12.394452	-4.898319	-0.290659
H	13.718158	-4.126083	0.627529	O	1.073373	2.557464	0.503326

**Tabelle A9.** Kartesische Koordinaten der Rechenaten von **78m** (Grundzustand).

C	0.836095	-1.108063	-0.309927	C	1.422326	0.171271	-0.287240
C	-0.543556	-1.288074	-0.309244	C	0.550429	1.292155	-0.288381
C	-0.829255	1.112133	-0.291557	C	-1.415422	-0.167348	-0.289312
H	-1.482999	1.975151	-0.308244	O	-1.146660	-2.517544	-0.326023
C	-0.330362	-3.675011	-0.363699	H	0.295017	-3.700761	-1.266525
H	-1.016436	-4.524235	-0.376369	H	0.314302	-3.744157	0.523257
H	1.489824	-1.970760	-0.339874	O	1.153333	2.521853	-0.285945
C	0.336892	3.679736	-0.299379	H	-0.306276	3.731152	0.589825
H	-0.289895	3.723405	-1.200568	H	1.022854	4.529142	-0.296223
C	2.865456	0.381257	-0.270689	C	3.811383	-0.569009	-0.080651
C	5.254705	-0.356384	-0.083033	H	3.170427	1.415032	-0.400699
H	3.515514	-1.596570	0.110874	C	-2.858639	-0.377092	-0.275533
C	-3.803131	0.569514	-0.061427	C	-5.246742	0.359069	-0.066972
H	-3.164748	-1.407271	-0.429239	H	-3.505473	1.591643	0.154545
C	6.116321	-1.388521	0.368138	C	7.494481	-1.226232	0.382823
C	8.107913	-0.038365	-0.058922	C	7.247719	0.993868	-0.509494
C	5.868311	0.831023	-0.524600	H	8.097286	-2.051224	0.750152
C	-5.862798	-0.816986	-0.534786	C	-7.242352	-0.978086	-0.521221
C	-8.100407	0.044804	-0.046155	C	-6.106264	1.381997	0.408471
C	-7.484740	1.221534	0.421344	H	-5.258126	-1.632813	-0.918487
C	-9.543238	-0.169438	-0.044508	C	-10.497094	0.758835	0.197188
C	-11.941616	0.532564	0.218355	C	-12.528974	-0.748769	0.138623
C	-13.908686	-0.898903	0.155661	C	-14.751856	0.219217	0.258191
C	-12.802866	1.648358	0.329108	C	-14.181440	1.499022	0.346708
H	-11.898577	-1.630494	0.074467	H	-9.837955	-1.189602	-0.273454
H	-10.199327	1.790595	0.379429	C	9.550478	0.177437	-0.055630
C	10.505837	-0.753168	0.170662	C	11.950090	-0.525494	0.192973

C	12.812680	-1.641490	0.290665	C	14.191097	-1.490871	0.308994
C	14.760095	-0.209567	0.234221	C	13.915621	0.908679	0.144508
C	12.536084	0.757257	0.126750	H	9.843652	1.201389	-0.269003
H	10.209754	-1.787838	0.338602	H	14.851941	-2.349775	0.381075
C	16.225648	-0.034160	0.253964	O	17.035663	-0.940606	0.329235
H	16.564637	1.025184	0.192818	C	-16.217615	0.045196	0.277006
O	-17.026550	0.951703	0.362421	H	-16.557818	-1.013033	0.204556
H	-14.841318	2.357772	0.428743	H	11.904722	1.638957	0.072322
H	-12.367067	2.642728	0.396873	H	-14.346269	-1.893801	0.094556
H	14.352088	1.904661	0.093919	H	12.378013	-2.637027	0.347703
O	7.796676	2.194189	-0.919194	C	7.816785	2.395849	-2.332043
H	8.433743	1.636711	-2.832203	H	8.250790	3.385245	-2.496762
H	6.805133	2.369200	-2.757722	O	5.576269	-2.590866	0.788243
C	5.420378	-2.706849	2.202563	H	5.261161	1.654117	-0.888287
H	6.383361	-2.605172	2.720728	H	5.013927	-3.704294	2.389233
H	4.725563	-1.949054	2.590101	O	-5.563500	2.573777	0.854284
C	-5.411046	2.661427	2.270991	H	-6.375801	2.554121	2.784752
H	-5.000815	3.653271	2.478173	H	-4.720577	1.893195	2.645468
O	-7.791967	-2.168608	-0.958199	C	-7.838267	-2.323677	-2.376338
H	-8.086010	2.038603	0.808403	H	-6.834978	-2.275394	-2.819796
H	-8.469797	-1.553075	-2.839498	H	-8.268619	-3.310315	-2.565649



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Doktorarbeit auf verschiedenste Art und Weise unterstützt haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Uwe Bunz, für die herzliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis, die herausfordernde Themenstellung und den hilfreichen Input sowie zahlreiche interessante Gespräche.

Prof. Dr. A. Stephen K. Hashmi danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Dem gesamten Arbeitskreis sei für die gute Atmosphäre und Zusammenarbeit innerhalb und außerhalb des Labors gedankt. Die lustigen Kaffeepausen, Grillabende und Skitrips haben meine Doktorandenzeit zu etwas Besonderem gemacht.

Danke an all meine Kollegen aus Labor 2.10, insbesondere Jan Freudenberg, Sebastian Menning, Andrea Uptmoor, Markus Bender, Emanuel Smarsly und Jinsong Han für das angenehme und musikalische Arbeitsklima.

Jan Freudenberg und Thimon Schwaebel danke ich für die Auswertung der photographischen Daten zur Erstellung von Autokorrelationsdiagrammen sowie die gute Zusammenarbeit bei der Fertigstellung von Publikationen.

Bei den Mitfahrern des Kumpftrains (Manuel Hamburger, Kai Seehafer und Korwin Schelkle) bedanke ich mich für das Fachgesimpel und die lustigen Unterhaltungen auf dem Heimweg.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Korrekturlesern Jan Freudenberg, Andreas Kretzschmar, Stefanie Schmid, Dominic Mäker, Lena Kumpf und Iris Haas.

Kerstin Brödner danke ich für die synthetische Unterstützung, den Einkauf von Chemikalien, Verbrauchsmaterialien und die regelmäßige Versorgung mit Süßigkeiten. Du hast mir den Laboralltag sehr erleichtert.

Kerstin Windisch möchte ich für die zuvorkommende und zuverlässige Erledigung aller verwaltungstechnischen und bürokratischen Belange danken.

Holger Lambert danke ich für die schnelle Behebung von Computerproblemen.

Mein Dank gilt auch allen Angestellten des Organisch-Chemischen Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die Abteilungen für NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse, sowie die Feinmechaniker, die Elektriker und die Schlosser.

Meiner Forschungspraktikantin Svenja Wörner und meinen Bachelorstudenten Sebastian Planer und Alexandra Mackenroth möchte ich für die gute und unterhaltsame Zusammenarbeit danken.

Meinen Freunden außerhalb der Universität danke ich für eine sehr schöne Zeit neben dem Labor und für das Verständnis dafür, dass ich die letzten Monate nicht immer Zeit hatte.

Liebe Iris, Dir danke ich ganz besonders! Du stehst immer hinter mir, hattest Verständnis für meine Launen während der Zeit des Schreibens und hast alles getan, um mir diese Zeit zu erleichtern. Vielen Dank für die Unterstützung!

Der größte und wichtigste Dank gilt meinen Eltern. Vielen Dank, dass Ihr ausnahmslos zu mir steht und immer ein Rückhalt für mich seid. Ohne Eure Unterstützung wäre ich nie so weit gekommen. Ich liebe Euch von Herzen.

**Eidesstattliche Versicherung gemäß § 8 der Promotionsordnung  
der Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät  
der Universität Heidelberg**

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „*Einsatz von Distyrylbenzol-Derivaten in Sensorfeldern zur Unterscheidung von Amininen und Proteinen*“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
  
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
  
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
  
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärung bestätige ich.
  
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre  
und nichts verschwiegen habe.

Heidelberg, 12. Mai 2015

---

Ort, Datum

Unterschrift

